

DER EINFLUSS VON OVULATIONSCHEMMERN AUF DEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

**(Eine statistische Aufschlüsselung der auf
diesem Gebiet in letzter Zeit erschienenen
Publikationen)**

Hans Nappert

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0053

Aus der II. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. R. Fikentscher

DER EINFLUSS VON OVULATIONSHEMMERN AUF
DEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL
(EINE STATISTISCHE AUFSCHLÜSSELUNG
DER AUF DIESEM GEBIET IN LETZTER
ZEIT ERSCHIENENEN PUBLIKATIONEN)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Nappert

aus

Frasdorf/Obb.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. W. Dittmar
Priv. Doz. Dr. W. Penning

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1972



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

=====

	Seite
Einleitung	1
Entwicklung der Ovulationshemmer	1
Kombinationstherapie	3
Wirkungsmechanismus	3
Kontrazeption mit kleinsten Gestagendosen	8
Sequentialtherapie	10
Indikationen und Kontraindikationen für Ovulationshemmer	11
Nebenwirkungen	11
Methodik	14
Untersuchungsergebnisse	24
Tabellarische Zusammenstellung der verabreichten Ovulationshemmer, der Zeitdauer der Medikation in Monaten, der Anzahl der Probandinnen und der Untersuchungsergebnisse	46
Diskussion	51
Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis	61
Lebenslauf	66

E I N L E I T U N G =====

ENTWICKLUNG DER OVULATIONSHEMMER

Die ersten Beobachtungen über eine temporäre Ovulationshemmung durch Hormone gehen bis auf HABERLANDT zurück, der schon 1921 zeigen konnte, daß die Transplantation von Ovarien schwangerer Versuchstiere auf geschlechtsreife Tiere gleicher Spezies zu einer zeitlich begrenzten Sterilität der Tiere mit den transplantierten Ovarien führt. Diese Wirkung wurde dem hohen Gehalt der transplantierten Ovarien an Gelbkörperhormon zugeschrieben. Die ovulationshemmende Wirkung des reinen Progesterons wurde von MAKEPEACE im Jahre 1937 bewiesen. Diese Tatsache konnte BICKENBACH (1944) durch eine Vielzahl klinischer Beobachtungen bestätigen. Wegen des schnellen Abbaus in der Leber eignet sich jedoch das natürliche Progesteron nicht zur oralen Medikation.

In neuerer Zeit wurde besonders von amerikanischen Autoren (GARCIA, 1958; ROCK, PINCUS, 1955) systematisch versucht, die Ovulationsunterdrückung auf hormonalem Weg für die verschiedensten Indikationen nutzbar zu machen. Dabei konnte PINCUS (1955) feststellen, daß orale Progesterongaben von täglich mindestens 300 mg vom 5. bis 25. Zyklustag erforderlich sind, um die Ovulation zu unterdrücken. Östrogene und Androgene sind in bestimmten Dosierungen gleichfalls in der Lage, die Ovulation zu unterdrücken. Bei den Androgenen jedoch verbietet die virilisierende Nebenwirkung dieser Substanzen eine praktische Anwendung zur Ovulationssuppression.

Neue Wege konnten erst beschritten werden, nachdem es in den letzten Jahren gelungen war, synthetische Steroide mit hoher gestagener Wirksamkeit herzustellen, also mit Eigenschaften, die denen des Progesterons weitgehend entsprachen.

Progesteron sowie die beiden biologisch weniger aktiven Gestagene 20 α - und 20 β -reduziertes Progesteron wurden von ZANDER (1958) in sprungreifen Graafischen Follikeln und Corpora lutea

identifiziert. Bisher ließen sich Progesteron-Bestimmungen im Blut während des menstruellen Zyklus nur in Einzelfällen durchführen, da der methodische Aufwand für eine Progesteron-Bestimmung zu groß war (ZANDER und RUNNEBAUM, 1968). Solche Bestimmungen sind neuerdings mit sehr empfindlichen Proteinbindungsmethoden routinemäßig möglich (NEILL und Mitarb., 1967; JOHANSSON, 1969). Eine klinische Bedeutung kann man solchen Progesteron-Bestimmungsmethoden voraussagen, z. B. zur Klärung der Frage, ob nach medikamentöser Behandlung eine Ovulation stattgefunden hat bzw. ob eine Gelbkörperunterfunktion vorliegt (RUNNEBAUM, HOLZMANN, ZANDER, 1971). Während der frühen präovulatorischen Phase liegen die Progesteron-Konzentrationen durchschnittlich bei 0,1 mcg/100 ml Plasma. 4 bis 5 Tage vor dem Anstieg der Basaltemperaturen kommt es zu einem Anstieg auf Werte um 0,4 bis 0,5 mcg/100 ml Plasma. Mit dem Temperaturanstieg setzt ein steiler Anstieg der Progesteron-Konzentration auf Werte um 1,0 mcg/100 ml Plasma ein. NEILL und Mitarb. (1967) untersuchten die zeitliche Korrelation zwischen dem LH-Gipfel im Plasma der Zyklusmitte und dem Verlauf der Progesteron-Konzentration im Plasma. In den untersuchten vier Fällen ging der LH-Gipfel dem Anstieg des Progesterons immer voraus.

Der Progesteroneffekt ist beim Menschen durch folgende Kriterien gekennzeichnet:

1. Die Herbeiführung sekretorischer Veränderungen im mit Östrogen vorbehandelten Endometrium;
2. Erhöhung der Basaltemperatur;
3. Unterdrückung der durch Östrogen herbeigeführten Veränderung des Zervikalschleimes (einschließlich des typischen Farnkrautphänomens);
4. Gestagene Veränderungen im Vaginalabstrich;
5. Erhöhung der Pregnanliol-Ausscheidung im Urin;
6. Unterdrückung der Gonadotropin-Ausschüttung der Hypophyse;
7. Allgemeine Stoffwechselveränderungen wie eine katabole Wirkung und eine Beeinflussung des Natrium- und Chloridhaushaltes.

KOMBINATIONSTHERAPIE

Zentral stark wirksame Substanzen mit ihrer Eigenschaft, die Gonadotropinausschüttung zu hemmen, werden zur Ovulationsunterdrückung klinisch in immer größerem Umfang angewandt. Dabei wird im allgemeinen das Gestagen mit einem Östrogen kombiniert vom 5. bis zum 24. oder 25. Zyklustag gegeben, um das Auftreten von Zwischenblutungen zu vermeiden und eine ausreichende Umwandlung des Endometriums zu erzielen, die mit dem Auftreten einer zeitgerechten Abbruchblutung nach Beendigung der Einnahme der Tabletten gekoppelt ist. Diese Art wurde als Kombinationstherapie bezeichnet. In Abbildung I und II sind die wichtigsten Gestagene und Östrogene zusammengestellt.

WIRKUNGSMECHANISMUS

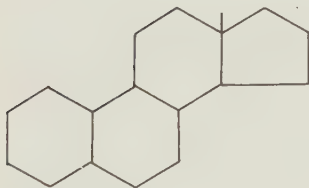
Die Kenntnisse von dem Wirkungsmechanismus der Östrogen-Gestagen-Kombinationen bei der Erzeugung einer funktionellen Sterilität sind noch sehr unvollkommen. Es läßt sich für die einzelnen Komponenten der ovulationshemmenden Gestagene und Östrogene in ihrer Kombination sehr schwer abschätzen, ob Östrogen- oder Gestagen-Anteil vorwiegend ihre Wirkung entfalten und ob eine Summation oder Potenzierung der Effekte beim Menschen angenommen werden kann.

Verabreicht man die zur Kontrazeption benutzten Hormonkombinationen (Östrogene + Gestagene) nach der gegenwärtig am meisten gebräuchlichen konventionellen Methode (= Methode I = Konventionelle Therapie = Einphasentherapie; jede der verabreichten Tabletten enthält sowohl eine bestimmte Menge an Östrogenen als auch an Gestagenen. Diese Tabletten werden daher als Kombinationstabletten bezeichnet. Bei dieser Art der Therapie werden also vom ersten bis zum letzten Tag des Einnehmens Östrogene und Gestagene gleichzeitig zugeführt), so kommen nach heutiger Auffassung die folgenden fünf Wirkungsmechanismen in Frage:

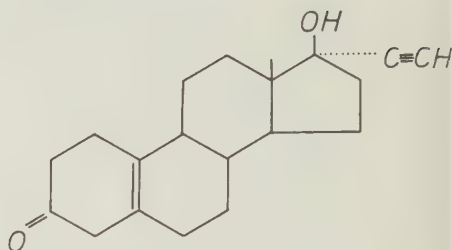
1. Ovulationshemmung durch zentrale Einwirkung, d.h. durch

I. GESTAGENE

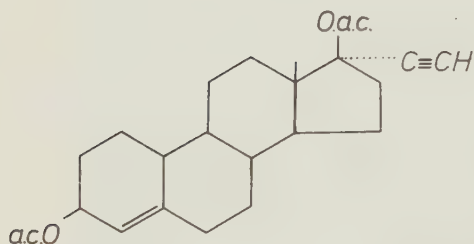
a. Oestran- bzw. 19-nor Testosteronderivate



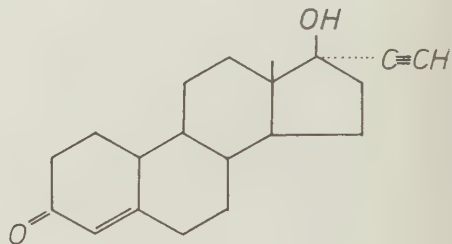
Oestran



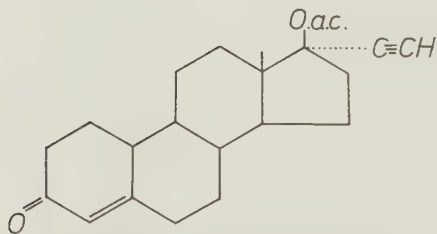
17 α -Äthinyl- $\Delta^{(5-10)}$ -
oestren-17 β -ol-3-on
Norethinodrel



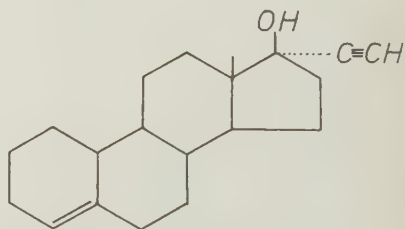
17 α -Äthinyl- Δ^4 -oestren-
3 β , 17 β -diol-diacetat
Ethinodioldiacetat



17 α -Äthinyl- Δ^4 -oestren-
17 β -ol-3-on. 17 α -Äthinyl-
19-nor-testosteron
Norethisteron, Norethindron

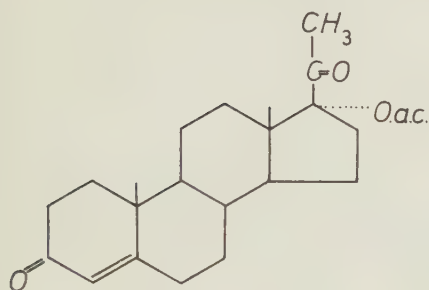


17 α -Äthinyl- Δ^4 -oestren-
17 β -ol-3-on-17 β -acetat,
17 α -Äthinyl-19-nor-
testosteronacetat
Norethisteronacetat

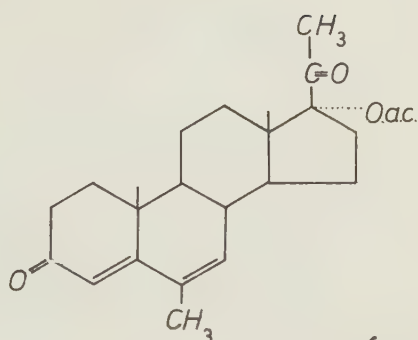


17 α -Äthinyl- Δ^4 -oestren-
17 β -ol
Lynestrenol

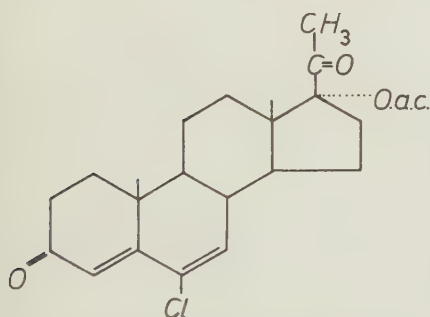
b. 17 α -Hydroxyprogesteronacetatderivate



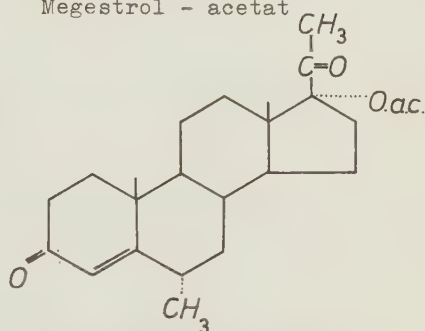
17 α -Hydroxyprogesteron-
acetat



17 α -Acetoxy-6-methyl- Δ^6 -
progesteron
Megestrol - acetat

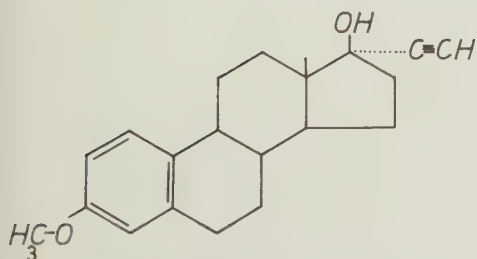


17 α -Acetoxy-6-chlor- Δ^6 -
progesteron
Chlormadinon

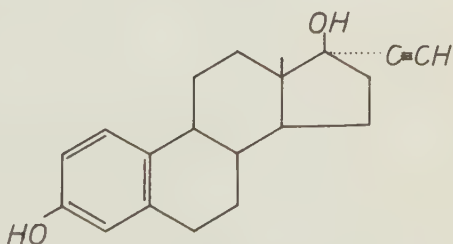


6 α -methyl-17 α -hydroxy-
progesteronacetat
Medroxyprogesteronacetat

II. OESTROGENE



17 α -Äthinyloestradiol-
3-methyläther
E.E.M.E.



17 α -Äthinyloestradiol
E.E.

Einwirkung auf das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System.

2. Beeinflussung des Zervixschleims (= Zervixfaktor), wodurch den Spermien die Durchwanderung erschwert oder unmöglich gemacht wird.
3. Veränderungen des Endometriums (= Endometriumfaktor), wodurch die Einnistung eines befruchteten Eies (falls es überhaupt zu einer Befruchtung kommen sollte) erschwert oder verhindert wird.
4. Ovulationshemmung durch direkte Einwirkung auf das Ovarium.
5. Beschleunigung der Tubenmotilität.

ad 1. Es ist heute klargestellt, daß die in den handelsüblichen Kombinationstabletten enthaltenen Östrogene und Gestagene am Hypophysen-vorderlappen keine wesentliche Senkung der Gesamtgonadotropine, wohl aber die Unterdrückung des Gonadotropingipfels in der Zyklusmitte bewirken (BUCHHOLZ und NOCKE, 1964). STEVEN, VORYS und Mitarb.(1965) haben gezeigt, daß es sich bei dem unterdrückten Gipfel um den präovulatorischen Gipfel des luteinisierenden Gonadotropins LH handelt. Es wird angenommen, daß dieser LH-Gipfel, der unter der zentral-hemmenden Einwirkung der verabreichten Östrogene und Gestagene nicht mehr auftritt, für die Auslösung der Ovulation verantwortlich ist.

ad 2. Im Verlauf des normalen Zyklus wird der Zervixschleim erst dann für die Spermien durchgängig, wenn am Zervixschleim als Folge einer kurzdauernden starken Östrogen-erhöhung die charakteristischen Zeichen der präovulatorischen Phase (insbesondere die Vermehrung und Verflüssigung des Zervixschleims) zu erkennen sind. Sobald die Corpus luteum-Phase einsetzt, wird der Zervixschleim durch die Progesteronwirkung schnell wieder zäh. Daraus ergibt sich, daß es die Gestagene sind, die für die Spermien Sperre an der Zervix verantwortlich sind. Die Dosierung der Östrogene in der Tablette

liegt weit unter dem Grenzwert, auf den der Zervixschleim anspricht (= hypothetischer Zervixfaktor in der Antikonzeption).

- ad 3. Die drei Hauptveränderungen bei Verabreichung der Kombinationstabletten mit Östrogenen und Gestagenen sind:
- A) Vorzeitige Transformation des Drüsenepithels, d.h. der Beginn der Sekretionsphase wird vorverlegt. Das ist die Folge der schon am 5. Tage beginnenden exogenen Gestageneinwirkung.
 - B) Rückbildung der Endometriumsdrüsen in der 2. Zyklushälfte: die volle sekretorische Umwandlung bleibt aus.
 - C) Atrophie des Endometriums bei Langzeitbehandlung: schon nach Ablauf weniger Zyklen ist das Endometrium dünn und hypoplastisch.
Es entstehen also am Endometrium Veränderungen, die für die Einnistung eines eventuell befruchteten Eies recht ungünstig sind (= hypothetische Nidationshemmung durch den Endometriumsfaktor).
- ad 4. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Beeinflussung der Steroidgenese im Ovar über ein Eingreifen in die Enzymreaktionen des Ovars. Dadurch wird die Reaktionsbereitschaft des Ovars gegenüber Gonadotropinen herabgesetzt, so daß auch ohne eine Hemmung der körpereigenen, hypophysären Gonadotropinproduktion eine Ovulation verhindert werden kann.
- ad 5. Progesteron wirkt in der für die Sekretionsphase typischen Konzentration durch eine Verminderung der Azetylcholinsensibilität hemmend auf die Tubenmotilität ein. Unter der Einnahme oraler Östrogen-Gestagen-Präparate unterbleibt diese physiologische Verminderung der motorischen Tubenaktivität in der 2. Zyklushälfte. Die dadurch entstehende relative Hypermotilität bewirkt sehr wahrscheinlich, daß eine von der Tube aufgenommene

Eizelle zu rasch in die Uterushöhle transportiert wird (ERB, 1967).

KONTRAZEPTION MIT KLEINSTEN GESTAGENDOSEN

Höchst interessant erscheinen in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von MARTINEZ-MANAUTOU und Mitarbeitern (1966) über die schwangerschaftsverhütende Wirkung sehr kleiner Gestagendosen. Diese Forschergruppe verabreichte geschlechtsreifen Frauen Chlormadinonazetat in täglichen Dosen von 0,5 mg, und zwar ohne Unterbrechung. Die so behandelten Frauen ovulierten zwar zum größten Teil (70 % derselben), sie wurden aber nur in den seltensten Fällen schwanger. Im Jahre 1967 berichtete MARTINEZ-MANAUTOU über 1123 behandelte Frauen und 13 202 Behandlungszyklen. Es traten 40 Schwangerschaften auf, von denen allerdings nur sechs der Methode zugeschrieben wurden.

Die Methode der "Kontrazeption mit kleinsten Gestagendosen" wurde zu einem wichtigen Forschungsgebiet, denn bei ihr spielt die Ovulationshemmung offensichtlich nur eine untergeordnete Rolle, während die im Genitalbereich wirksamen Faktoren entscheidend zu sein schienen. Von den lateinamerikanischen Autoren wird der Zervixfaktor am meisten diskutiert. ZANARTU und Mitarbeiter (1968) stellten fest, daß die kontinuierliche Medikation von täglich 0,5 mg Chlormadinonazetat die Viskosität des Zervixschleimes zwar verändert, daß aber im SIMS-HUHNER-Test (= Postcoitaltest; dieser Test beantwortet zwei Fragen: 1. Ist das Sperma quantitativ und qualitativ einwandfrei? 2. Liegt eine funktionelle zervikale Störung vor?) die Motilität der Spermien nicht in allen Fällen gestört ist. Bei 10 behandelten Frauen, die 12 bis 20 Stunden post cohabitationem laparotomiert wurden, fanden sich keine Spermien in den Tuben. Die Gestagen-Medikation scheint somit die Aszension der Spermien zu stören oder gar zu verhindern.

Viel diskutiert wurde auch der Effekt des Chlormadinonazetats auf das Endometrium. MARTINEZ-MANAUTOU und Mitarbeiter (1967)

untersuchten das Endometrium zahlreicher behandelter Frauen. Da bei rund zwei Dritteln dieser Frauen Ovulationen stattgefunden hatten, war es nicht überraschend, daß die Transformationsphase des Endometriums in gleicher Häufigkeit festgestellt wurde. Das histologische Bild der Transformation erschien nur in einem Drittel der Fälle normal. Die histologischen Untersuchungen der genannten Autoren bezogen sich allerdings nicht auf jene Veränderungen des Endometriums, die in erster Linie als nidationsverhindernde Faktoren in Frage kommen, nämlich die Entwicklungshemmung der Spiralgefäße (OBER, 1966) und die Entwicklungshemmung der interzellulären Strukturen (WAIDL und Mitarbeiter, 1968). Bei der Medikation von 0,5 mg Chlormadinonazetat dürfte die zyklische Entwicklung der interzellulären Strukturen bis zu einem gewissen Grade gehemmt sein. Dafür spricht die Tatsache, daß bei den behandelten Frauen in einem großen Prozentsatz Zwischenblutungen beobachtet werden.

Die relativ häufigen Zwischenblutungen sind übrigens der Hauptnachteil der "Kontrazeption mit kleinsten Gestagendosen". HAMMERSTEIN (1968) behandelte 76 Frauen mit Chlormadinonazetat in Dosen zu 0,5 mg und beobachtete in einem Fünftel der 502 Behandlungszyklen azyklische Blutungen. Von den Frauen brachen deshalb 22 die Behandlung ab. Aus diesem Grunde und wegen der relativen Unsicherheit der neuen Methode erhebt sich die Frage nach deren Vorteilen.

Als Vorteile der Methode gelten nach ZANARTU und Mitarbeiter (1968) die Einfachheit der Medikation, da diese ohne Unterbrechung erfolgt, ferner die gute Verträglichkeit, denn hinsichtlich der Nebenwirkungen (abgesehen von Zwischenblutungen) schneidet das neue Verfahren besser ab als alle älteren Methoden der oralen Kontrazeption, und schließlich die Tatsache, daß der ovarielle Zyklus erhalten bleibt. Die Medikation kleinster Gestagendosen scheint überdies aus zwei Gründen für die Entwicklungsländer interessant zu sein; einmal wegen der geringen Kosten und zum anderen wegen der Tatsache, daß bei ihr die Laktation nicht beeinflußt wird.

SEQUENTIALTHERAPIE

Bei der Sequentialtherapie, die auch als Zweiphasenbehandlung bezeichnet wird, werden zwei verschiedene Arten von Tabletten während des Behandlungszyklus eingenommen. Vom 5. bis 19. Zyklustag einschließlich, wird lediglich eine Östrogentablette zur Ovulationshemmung, über die folgenden 5 Tage, also vom 20. bis 24. Zyklustag, Östrogen und Gestagen kombiniert in einer Tablette gegeben. Die Ovulationshemmung wird hierbei allein durch das Östrogen bewirkt, während das vom 20. bis 24. Zyklustag den Tabletten zugesetzte Gestagen lediglich durch eine sekretorische Umwandlung des Endometriums der Erzielung einer regelartigen Abbruchblutung dient.

Als Vorteil dieser Methodik wurden angeführt:

- 1) geringere Frequenz von Nebenbeschwerden wie Brustsymptome und Gewichtsveränderungen,
- 2) keine Verkürzung und Abschwächung der "Menstruationsblutungen",
- 3) keine Atrophie des Endometriums bei Langzeitbehandlung, sondern ein Schleimhautaufbau, der eher dem ovulatorischen Zyklus entspricht,
- 4) geringere Herstellungskosten.

Folgende Argumente wurden als Nachteil der Zweiphasenbehandlung entgegengestellt:

- 1) Fortfall des Endometriumsfaktors und der Zervixbarriere als zusätzliche konzeptionsverhütende Faktoren,
- 2) zwei Arten von Tabletten werden verwandt, die möglichst nicht verwechselt werden dürfen,
- 3) 15 Tage lang erfolgt nur die alleinige Applikation des Östrogens; es fehlt während dieser Zeit die mitosehemmende Wirkung der Gestagene, die einer Tendenz zu proliferativen, atypischen Epithel- und Schleimhautveränderungen entgegenwirkt.

INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN FÜR OVULATIONSHEMMER

Als Indikationen für Ovulationshemmer wären zu nennen: die Kontrazeption als weitaus häufigstes Anwendungsgebiet, die Endometriose, die funktionelle Dysmenorrhoe, Zyklusstörungen und die funktionelle Sterilität.

Als absolute Kontraindikation gelten:

1. die Schwangerschaft,
2. Sexualhormonempfindliche Karzinome der Genitalorgane und der Mamma.

Als relative Kontraindikationen:

1. Bestehen eines schweren Leberschadens,
2. vorausgegangene Thrombo-Embolie,
3. Epilepsie, Diabetes mellitus, multiple Sklerose,
4. Psychische Depressionen,
5. Zerebrovasculäre Insulte,

was bedeutet, daß in diesen Fällen eine regelmäßige internistische Kontrolle angezeigt wäre.

NEBENWIRKUNGEN

Die Einnahme der Kontrazeptionstabletten ist vorläufig leider nicht frei von Nebenwirkungen (PINCUS, 1956). Die Stärke und die Art der Nebenwirkungen hängen hauptsächlich von der Dosierung der einzelnen Hormonfraktionen ab. Etwa jede 5. Frau klagt über Nebenwirkungen (HALLER, 1971).

Die Symptome Übelkeit, Kopfschmerzen und Sodbrennen sind die häufigsten. Diese Nebenerscheinungen nehmen meist nach mehreren Zyklen ab. Es folgen dann in geringerem Maße Gewichtszunahme, Thrombophlebitis, Brustspannen, Durchbruchblutungen und "Spotting" (= Schmierblutungen, die nicht Regelstärke erreichen) und ausbleibende Abbruchblutung. Als seltene Nebenwirkungen lassen sich Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Libidoabnahme, Libidozunahme, Akne, Reizbarkeit, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Obstipation, Herzsensationen, Migräne und Pigmentveränderungen anführen.

Leberschäden konnten auch nach jahrelanger Einnahme von Norsteroiden nicht festgestellt werden (ROCK, GARCIA, 1959). Befürchtungen einer kanzerogenen Wirkung sind nicht begründet (FROEWIS und KREMER, 1965).

Bei multipler Sklerose ist die Auslösung neuer Schübe durch Einnahme von Ovulationshemmern nicht wahrscheinlich. Jedoch können sich unter der Einnahme von Ovulationshemmern Schwankungen im Tryptophan- sowie Stickstoff- und Phosphor-Stoffwechsel einstellen (HALLER, 1971).

Bei den üblicherweise verwandten Dosierungen der Progestagen-Östrogen-Kombinationen konnten weder an der Hypophyse, den Ovarien, der Nebenniere noch an der Schilddrüse pathologische Veränderungen festgestellt werden.

Ein Effekt, der durch die Einnahme von Ovulationshemmern gegeben ist, kann eigentlich gar nicht als ein "side effect" bezeichnet werden. Er ist - ärztlich gesehen - eine Kernfrage der Medikation von Ovulationshemmern überhaupt, nämlich der psychische Effekt (FIKENTSCHER, 1967). Zu denken ist hier vor allem an grundsätzliche Reaktionen, die die Psyche der Frau sehr viel häufiger bewegen und dem Arzt nur bei eindringlicher Eruiierung evident werden. Dazu gehören die bewußten, aber auch unbewußten Hemmungen des Individuums gegen eine Kontrazeption überhaupt. Es ist, ganz allgemein gesprochen, das "Numinose", das mit allem Geschehen in der Fortpflanzung verbunden ist, und das hier beim Tangiertwerden der Gonade durch den Ovulationshemmer die nicht stumpfe Frau zu irritieren vermag. Ähnlich wie in manchen Fällen der ungewünschten Kinderlosigkeit kann also auch im Falle der selbstgewählten Infertilität ein rationales Wollen in Konflikt mit den irrationalen, in der Tiefe sich abspielenden Regungen kommen. So ist es zumindest denkbar, daß die dauernde Einnahme eines Ovulationshemmers vielleicht erst nach Jahren in einer tiefgreifenden Persönlichkeitsreaktion der Frau sich manifestiert.

Nicht zuletzt stellt sich auch die Frage, inwieweit etwa die Ovulationshemmer den Stoffwechsel beeinflussen.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, anhand der bisher auf diesem Gebiet in der Welt veröffentlichten Literatur oder Arbeiten die Beeinflussung von Hormonen auf den Kohlenhydratstoffwechsel festzustellen.

M E T H O D I K

=====

Es wurden 31 Arbeiten durchgesehen und dabei die Anzahl der Personen, die verwendeten Präparate, die Untersuchungsbedingungen, der Zeitpunkt der Untersuchungen, die verschiedenen Tests und die blutchemischen Untersuchungen schematisch zusammengestellt.

Wir waren uns bewußt, daß die einzelnen Bestimmungsmethoden different waren.

Bedeutung der einzelnen Abkürzungen:

i.v.GTT = intravenöser Glukosetoleranztest

o.GTT = oraler Glukosetoleranztest

BZ = Blutzucker

Gl = Glukose

LV-Nr. = Literaturverzeichnisnummer

LV-Nr.	n=Anzahl der Probandinnen	Präparat	Untersuchungsbedingungen	Zeitpunkt der Untersuchungen	Test	Blutchemische Untersuchungen
(2)	18 (stoffwechselgesund)	Lyndiol 2,5 und Aconcen	Kombinations- therapie	Glukose- Belastung zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Medi- kation, dann am 7. u. 21. Tag des 1. Zyklus sowie am 20. Tag des 3. Zyklus	i.v.GTT (K _G = Glukose- assimi- lations- Koeffi- zient	Insulin, Glukose
(5)	20 leber- gesunde Frauen	0,5 mg Chlor- madinon- azetat	kleinste Gesta- gendosen	vor, während u. nach der Gabe des Pro- gesta- gens	o.GTT mit 100 g Glukose	Glukose (nach der enzyma- tischen Methode), Insulin
(9)	48 (stoffwechsel- gesund)	Anovlar	Kombina- tions- therapie	am 2., 8. und 20. Zyk- lustag	i.v.GTT	Glukose (nach CONARD)

LV-Nr.	n=Anzahl der Pro- bandinnen	Präparat	Untersu- chungsbe- dingungen	Zeitpunkt der Unter- suchungen	Test	Blutchemi- sche Unter- suchungen
(3)	4 (stoff- wechsel- gesund)	Diäthyl- stilb- öströl 3 mg/die	Östrogen- therapie	vor und 30 Tage nach der Therapie	o.GTT, BZ-Be- stimmung nüchtern u.2 Stun- den nach 100 g oralen Glukose- gabe. Am nächsten Tag zu- sätzlich Cortisol (0,125 mg/kg KG i.v.)	Glukose
	5 (stoff- wechsel- gesund)	Diäthyl- stilb- öströl 5 mg/die	Östrogen- therapie	vor und 30 Tage nach der Therapie	o.GTT mit 1,75 g Gl/kg KG i.v.GTT mit 0,33 g Gl/kg KG K-Wert- Bestim- mung	Glukose
	5 (stoff- wechsel- gesund)	Enovid	Kombina- tions- therapie	vor und 30 Tage nach der Therapie	o.GTT und i.v.GTT Belastung wie oben	Glukose
(25)	25 (stoff- wechsel- gesund)	Enovid	Kombina- tions- therapie	am 19.Tag der Pil- lenein- nahme	i.v.GTT, 25 g GL wurden i.v. in- jiziert	BZ-Be- stimmung nach SOMOGYI u.NELSON, Plasma- insulin- bestim- mung nach GOETZ u. Mitarb.

LV-Nr.	n=Anzahl der Probandinnen	Präparat	Untersuchungsbedingungen	Zeitpunkt der Untersuchungen	Test	Blutchemische Untersuchungen
(19)	61 (43 stoffwechselgesund, 18 mit Diabetes mellitus in der FA). Alter zwischen 21 u. 50 Jahren	Ovulen und Metrulen	Kombinationstherapie	Therapie über zwei und mehr Jahre	o.GTT, 3 Tage vor o.GTT 300 g KH-Diät	BZ-Bestimmung nach SOMOGYI u.NELSON
(10)	59 (stoffwechselgesund und mit Diabetes mellitus in der FA)	Norethynodrel + Mestranol	Kombinationstherapie	2 Jahre und länger	GTT	Glukose
	14 (13 stoffwechselgesund, 1 prädiabetisch)	Conovid E	Kombinationstherapie		GTT	Glukose
(33)	105 (stoffwechselgesund) 78 Kontrollpersonen	0,5 Ovulen, Ovulen, Conovid E, Conovid Anovlar	Kombinationstherapie	mehr als 3 Monate	o.GTT mit 1 g Gl/kg KG, i.v.GTT 0,5 g Gl/kg KG K-Wert-Bestimmung	Glukose (Autoanalyse nach CRAMP)
(18)	161	Mestranol, Äthinyl-östradiol, Norethisteronazetat	Sequenti- al- therapie, Kombinationstherapie		Prednison-GTT	Glukose

IV-Nr.	n=Anzahl der Pro- bandinnen	Präparat	Untersu- chungsbe- dingungen	Zeitpunkt der Unter- suchungen	Test	Blutchemi- sche Unter- suchungen
(14)	15	Metrulen	Kombina- tions- therapie	zwischen 17. und 25.Zyk- lustag	o.GTT nach 3-tä- giger KH-Diät, orale Belastung mit 100 g Zucker	Glukose
(24)	6	Äthinyl- östra- diol, Mege- strol- azetat	Sequen- tial- therapie		i.v.GTT, mit 25 g Glukose, K-Wert- Bestim- mung	Glukose- bestim- mung nach HYVÄRINEN
(23)	61	Mestra- nol, Chlor- madinon	Sequen- tial- therapie		o.GTT, Corti- son-o.GTT	Glukose
(21)	65 12 14 Kontroll- personen mit IUD (=Intra- uterine Device)	Enovid Ovulen	Kombina- tions- therapie	vor und zwei Wochen nach der Therapie	i.v.GTT	Glukose
	40 7 Kontroll- personen mit IUD	Enovid	Kombina- tions- therapie	vor Be- ginn, sowie 2-3 und 4-6 Monate nach der Behand- lung	i.v.GTT	Glukose

LV-Nr.	n=Anzahl der Pro- bandinnen	Präparat	Untersu- chungsbe- dingungen	Zeitpunkt der Unter- suchungen	Test	Blutchemi- sche Unter- suchungen
(20)	20 (stoff- wechsel- gesund) Alter: 19-35 Jahre	Enovid E	Kombina- tions- therapie	vor u.am 17.u.20. Tag der 1.Zyklus- behand- lung	o.GTT mit 100 g Gl	Glukose- bestim- mung nach HOFFMAN, Plasma- insulin- Bestim- mung nach MORGAN u. LAZAROW
(16)	43	Conovid, Enovid, Ovulen	Kombina- tions- therapie	nach 12- monatiger Therapie	o.GTT 100 g Glukose	Glukose- bestim- mung nach SOMOGYI u. NELSON
	12	Mestranol + Chlor- madinon- azetat. 0,075 mg Mestra- nol/die	Sequen- tial- therapie		Corti- son-GTT	Plasma- Insulin
(31)	27 (stoff- wechsel- gesund) und 1 mit Diabetes mellitus	Delpreg- nin	Kombina- tions- therapie	vor und nach 12- monati- ger Be- handlung und einen Monat nach Absetzen des Prä- parates	i.v.GTT, 3 Tage vor dem Test strenge Diät, (200 - 300 g KH), mit 50 ml Gl Be- lastung, K-Wert- Bestim- mung	Serum- insulin

IV-Nr.	n=Anzahl der Pro- bandinnen	Präparat	Untersu- chungsbe- dingungen	Zeitpunkt der Unter- suchungen	Test	Blutchemi- sche Unter- suchungen
(15)	18	Eugynon	Kombina- tions- therapie	am 6. u. 8. Tag post ovu- lationem des letz- ten bi- phasi- schen Zyklus unmittel- bar vor der Eugy- non-Be- handlung, am 20.u. 22. Tag im 2.Zyklus unter Eugynon, sowie am 6. u. 8.Tag post ovu- lationem des zwei- ten bi- phasi- schen Zyklus nach Ab- setzen des Prä- parates.	o.GTT, i.v.GTT, K-Wert- Bestim- mung	Glukose, Insulin
(32)	21 Alter unter 30 Jah- ren, kein Diabetes mellitus	Enovid E	Kombina- tions- therapie	am 15.u. 30. Tag eines normalen Zyklus und dann am 15.u. 30. Tag des 1., 6. und 12. Mo- nats der Behand- lung	o.GTT Belastung mit 75 g Glukose	Glukose- Bestim- mung nach SOMOGYI und NELSON

LV-Nr.	n=Anzahl der Pro- bandinnen	Präparat	Untersu- chungsbe- dingungen	Zeitpunkt der Unter- suchungen	Test	Blutchemi- sche Unter- suchungen
(34)	23 Durch- schnitts- alter: 23 Jahre	Äthinyl- östra- diol- Dimethi- sterone Ovulen	Sequen- tial- therapie Kombina- tions- therapie	vor und während der Be- handlung des 3. Zyklus (am 10. u.15.Tag)	o.GTT mit 75 g Gl, i.v.GTT mit 25 g Gl	Glukose, Plasma- insulin- Bestim- mung nach MORGAN u. LAZAROW
(17)	unbe- kannte Anzahl	Mestranol + Nor- ethin- dron	Kombina- tions- therapie	über neun Monate	o.GTT dann 2 Wochen später Steroid- provoka- tions- test mit Predni- solon	Glukose, Insulin
	27 mit Diabetes mellitus in der FA	Mestra- nol + Äthyno- dioldi- azetat Mestra- nol + Chlor- madinon	Kombina- tions- therapie	über zwei Wochen	o.GTT	Glukose, Insulin
(4)	42	Mestra- nol, Norethi- sterone	Kombina- tions- therapie	vor Beginn der Be- hand- lung und nach 4-mona- tiger Medika- tion	i.v.GTT mit 50 ml Gl	Glukose

LV-Nr.	n=Anzahl der Probandinnen	Präparat	Untersuchungsbedingungen	Zeitpunkt der Untersuchungen	Test	Blutchemische Untersuchungen
(26)	16	Enovid	Kombinations-therapie	vor und nach 1-jähriger Behandlung	GTT, zur Bestimmung wurde vorher i.v. Insulin gespritzt (0,1 E/kg KG)	Glukose-Bestimmung nach SOMOGYI u. NELSON
(6)	18	Norinyl	Kombinations-therapie	vor und während 3 - 7 monatiger Behandlung	o.GTT, i.v.GTT	Glukose, Insulin
(1a)	246 231 Pat., Durchschnittsalter: 52 Jahre, wurde Ovulen verabreicht; 15 geschlechtsreife Pat. bekamen Ovral	Ovulen Ovral	Kombinations-therapie	bei allen Patienten vor der Therapie und in der postmenopausalen Ovulen-Studie in jährlichen Abständen, bei den Patienten unter Ovral am Ende des 1., 3. u. 6. Zyklus	o.GTT mit 1,75 g Gl/kg KG	Glukose-Bestimmung nach HOFFMAN; Insulin-Bestimmung nach MORGAN u. LAZAROW
(27)	28	Mestranol 15 Tage lang Mestranol + Chlor- madinon- azetat 5 Tage lang	Sequential-therapie	vor und nach ein-jährigem Gebrauch	i.v.GTT mit 25 g Gl	Glukose-Bestimmung nach SOMOGYI u. NELSON, Insulin

IV-Nr.	n=Anzahl der Pro- bandinnen	Präparat	Untersu- chungsbe- dingungen	Zeitpunkt der Unter- suchungen	Test	Blutchemi- sche Unter- suchungen
(12)	31 8 Pat. prädia- betisch. Alter: zwischen 20 u. 39 Jahren	Enovid	Kombina- tions- therapie		i.v.GTT, K-Wert- Bestim- mung. Bela- stung mit 50 ml Gl	Glukose
(7)	313	Kombi- nierte, orale Kontra- zeptiva verschie- dener Zu- sammen- setzung	Kombina- tions- therapie		o.GTT, Bela- stung mit 1 g Gl/ kg KG	Glukose- Bestim- mung nach CRAMP
(28)	130	Enovid	Kombina- tions- therapie	ein Kon- troll- test, dann Serien- tests nach 1- 6-, 12- 24-u.36- monati- ger Me- dikation. 49 Frauen wurden getestet nach 24 und 8 Frauen nach 36 Monaten	i.v.GTT mit 25 g Gl	Glukose- Bestim- mung nach SOMOGYI und NELSON, Insulin- Bestim- mung nach GOETZ und HERBERT
(29)	39	Ovulen	Kombina- tions- therapie	4 Wochen post par- tum vor Pillen- einnahme und am 18. Tag des 6.Be- handlungs- zyklus	o.GTT	Glukose- Bestim- mung nach SOMOGYI u.NELSON, Insulin- Bestimmung nach GOETZ u.HERBERT

LV-Nr.	n=Anzahl der Pro- bandinnen	Präparat	Untersu- chungsbe- dingungen	Zeitpunkt der Unter- suchungen	Test	Blutchemi- sche Unter- suchungen
(11)	Gruppe I mit sub- klini- schem Diabetes mellitus (12 Pat.) Gruppe II (22 stoff- wechsel- gesunde Patient.) Gruppe III (26 Kon- troll- person.)	Enovid E	Kombina- tions- therapie	vor und drei Mo- nate nach der Therapie	i.v.GTT, K-Wert- Bestim- mung	Glukose
(30)	32 (50 % mit Diabetes mellitus in der FA. Kein Diabetes mellitus bei den Geschwi- stern der Pro- bandinnen	Enovid	Kombina- tions- therapie	vor und während der Therapie von 6 Zyklen	i.v.GTT mit 25 g Gl	Glukose- Bestim- mung nach SOMOGYI und NELSON, Insulin- Bestim- mung nach GOETZ u. Mitarb.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

=====

BOTTERMANN und Mitarb. (2) untersuchten 18 stoffwechselgesunde Frauen. 8 Patientinnen nahmen Lyndiol 2,5 (ein Kombinationspräparat aus 2,5 mg Lynestrenol und 0,075 mg Mestranol). 10 Frauen wurde Aconcen (ein Komb.-Präp. aus 3 mg Chlormadinonazetat und 0,1 mg Mestranol) verabreicht. Alle 18 Frauen unterzogen sich einer Kombinationstherapie. Der intravenöse Glukosetoleranztest (=i.v.GTT) wurde zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Medikation, dann am 7. und 21. Tag des 1. Zyklus sowie am 20. Tag des 3. Zyklus gemacht. Der Blutzucker wurde durch K_G (=Glukoseassimilationskoeffizient) ausgedrückt. Es ergaben sich geringfügige Änderungen der K_G -Werte, die teilweise zu- und teilweise abnahmen; jedoch keine statistisch signifikanten Differenzen. Die über zwei Stunden verfolgten Werte zeigten nach dem i.v.GTT keine signifikanten mittleren Differenzen. Der Seruminsulinspiegel steigt nach Glukosegaben steil an und fällt dann wieder ab ohne signifikante mittlere Differenzen.

Zusammenfassung:

Unter Lyndiol 2,5 (n=8) und Aconcen (n=10) i.v.GTT vor und im 1. und 3. Zyklus der Medikation. K_G -Werte teils geringfügig erhöht, teils erniedrigt. Keine statistisch signifikanten mittleren Differenzen in der Glukosetoleranz (GT).

Von DITTMAR und WAIDL (5) wurden bei 20 lebergesunden Frauen eine orale Glukosebelastung sowie eine radioimmunologische Bestimmung des Plasma-Insulins durchgeführt. Die Frauen, die keinen Anhalt für eine diabetische Stoffwechsellage in ihrer Anamnese aufwiesen und deren letzte Entbindung schon mindestens 6 Monate zurücklag, erhielten 0,5 mg Chlormadinonazetat vom 3. Zyklustag an kontinuierlich über 3 Zyklen. Die Glukosebelastung erfolgte in Form der einfachen Verabreichung von 100 g Glukose in 400 ml Tee oder Wasser. Die Glukose wurde nach der enzymatischen Methode nüchtern 30, 60, 90 und 120 Minuten später bestimmt. Als Höhepunkt der Progesteronausscheidung wurde der 21. Tag gewählt und hier der Test durchgeführt. Weitere Belastungen erfolgten während und nach dem Absetzen des Progestagens. Die Ergebnisse zeigen, daß unter der Gabe von 0,5 mg Chlormadinonazetat keine Verschlechterung der Glukosetoleranz auftrat (Abb. 3). Auch waren bei den Untersuchungen keine signifikanten Schwankungen des Nüchternblutzuckers aufgetreten. Der Seruminsulinspiegel stieg nach der Glukosegabe in der üblichen Weise an und fiel dann wieder ab, ohne daß die mittleren Differenzen signifikant waren (Abb. 4).

Abb. 3. Orale Glukosebelastung vor-
während- nach Gabe von
0,5 mg Chlormadinonazetat

	0'	60'	120'	
vor	70	114	92	mg % wahre Glukose
während	69	113	90	
nach	69	111	89	

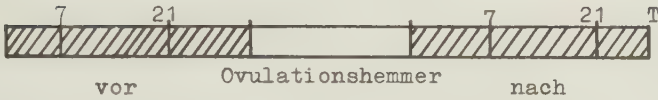
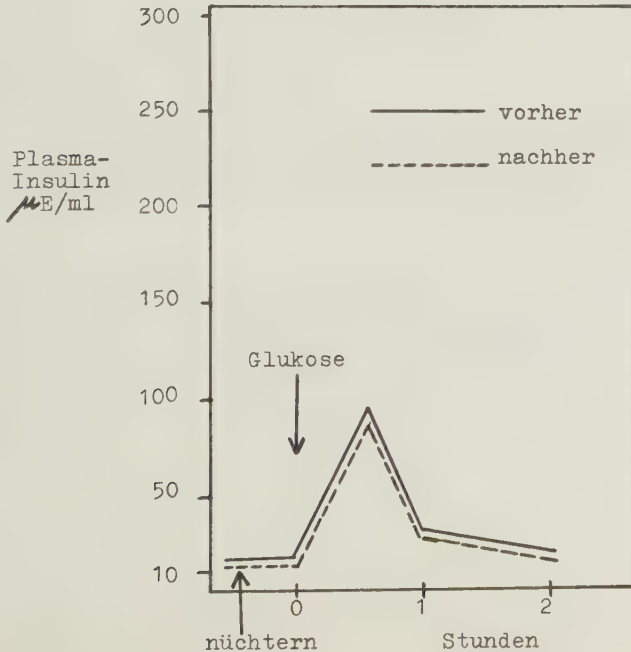


Abb. 4. Durchschnittliche Plasma-Insulin-
werte vor der Verabfolgung von
0,5 mg Chlormadinonazetat und gegen
Ende des 3. Behandlungszyklus



Zusammenfassung:

Durch Untersuchungen der Glukosetoleranz und des Seruminsulinspiegels bei 20 lebergesunden Frauen wurde zu der Frage Stellung genommen, inwieweit die orale Kontrazeption mit kleinsten Gestagendosen (0,5 mg Chlormadinonazetat) den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen kann. Durch die orale Glukosebelastung, die vor, während und nach der Gabe des Progestagens durchgeführt wurde, konnte keine Störung der Glukoseassimilation festgestellt werden. Auch der Seruminsulinspiegel zeigte einen normalen Verlauf.

48 stoffwechselgesunde Frauen wurden von FRERICHs und Mitarb. (9) untersucht. Sie nahmen Anovlar, ein Komb.-Präp. aus 4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg 17- α -Äthinyl-östradiol. Am 2., 8. und 20. Zyklustag wurde der i.v.GTT durchgeführt. Die Serumglukose wurde nach CONARD bestimmt. Die K_G -Werte lagen während der Gabe des Ovulationshemmers im Mittel zwischen 2,7 und 3,0 $\times 10^{-2}$. Eine Verschlechterung der GT, sozusagen in Richtung auf eine latent diabetische Stoffwechsellaage war in keinem Fall nachweisbar. Wie die Assimilationskonstante K_G , so verhält sich auch der sogenannte A-Wert, der einen Anhalt für das Verteilungsvolumen der injizierten Glukose und damit des Hydratationsgrades des Patienten gibt. Die Therapie mit Anovlar führte zum Ausgleich der physiologischen Schwankung und zur Annäherung aller Werte an einen konstanten Mittelwert. Die Assimilationsgeschwindigkeit änderte sich unter der Therapie nicht. Die Nüchtern-Glukosespiegel zeigten jedoch eine Veränderung zum Pathologischen; allerdings nur der Tendenz nach. Sie lagen in den Zyklen unter Anovlar um 15 - 20 mg % höher als die im Kontrollzyklus gemessenen Normalwerte von im Mittel 70 mg %. (Bei 10 der 48 Probandinnen). Dieser Befund bestätigte sich auch bei weiteren 38 Probandinnen. Die Mittelwerte der Nüchternblutglukose waren leicht erhöht (90 mg %). K_G war mit einem Mittelwert von 2,7 $\times 10^{-2}$ jedoch nicht pathologisch erniedrigt. Bei einer Person fand sich nach Wiederholung des Testes ein K_G -Wert von 1,0. Bei 17 Personen wurde der i.v.GTT nach 6-9 Monaten wiederholt. Keine Änderung der GT und keine pathologische Assimilationskonstante.

Zusammenfassung:

Unter Anovlar (n=48) i.v.GTT am 2., 8. und 20. Zyklustag. K_G -Werte zwischen 2,5 und 3,0 $\times 10^{-2}$. Nüchternblutzucker um 15-20 mg % erhöht; (gegenüber Kontrollwert von 70 mg %). Jedoch keine Verschlechterung der GT.

BUCHLER und WARREN (3) testeten 4 stoffwechselgesunde Frauen mit Diäthylstilböstrol 3 mg/die. Ein Blutzucker von 120 mg % galt als normal. Der Blutzucker wurde nüchtern und 2 Stunden nach oraler Gabe von 100 g Glukose bestimmt (Kontrollwertbestimmung). Am nächsten Tag zusätzlich Cortisol (0,125 mg/kg KG) intravenös. Nach 30-tägiger Medikation Wiederholung der Tests.

Drei Frauen hatten einen normalen Nüchtern- und 2-Stunden-Blutzucker vor der Behandlung. Nach Cortisol stieg der BZ auf diabetische Werte. Nach 30 Tagen Medikation hatten die Patientinnen einen 2-Stunden-Blutzuckerspiegel, der auch ohne Cortisol im diabetischen Bereich lag. Dann wurden 10 weitere Patientinnen getestet, die mindestens ein Jahr in der Postmenopause waren (spontan oder durch chirurgische Eingriffe). Alter 29-54 Jahre, Gewicht 55-80 kg. Eine Patientin hatte einen Diabetes mellitus in der Familienanamnese.

5 Frauen wurden mit 5 mg/die Diäthylstilböstrol behandelt. Bei ihnen wurde der orale Glukosetoleranztest (=o.GTT) mit 1,75 g Gl/kg KG und der i.v.GTT mit 0,33 g Gl/kg KG durchgeführt.

Beim o.GTT kamen zwei Patientinnen von der normalen zur diabetischen Glukosekurve (Tab. I). Eine Patientin, die vor der Behandlung einen Diabetes mellitus hatte, verschlechterte sich signifikant, eine war unverändert und eine gebessert. Beim i.v.GTT (Tab. II) hatten 4 Patientinnen vor und nach der Therapie normale k-Werte. Eine Patientin, die vorher normale Werte hatte, zeigte durch die Therapie leicht erhöhte BZ-Werte und ein erniedrigtes k. Diese Patientin hatte auch eine normale orale Glukosetoleranzkurve unter Kontrollbedingungen und eine diabetische nach der Behandlung.

5 Frauen wurden mit Enovid (Komb.-Präp. aus Norethynodrel + Mestranol 5 mg/die) getestet. Die Belastungen waren wie oben dieselben.

Beim o.GTT kamen 2 Patientinnen von der normalen zur diabetischen GT-Kurve. 2 Patientinnen, die eine diabetische Kurve hatten, verschlechterten sich signifikant und eine war vor und nach der Therapie im Bereich der Norm.

4 Patientinnen unterzogen sich dem vollständigen i.v.GTT. In keinem Fall war k signifikant erniedrigt.

Zusammenfassung:

Unter Diäthylstilböstrol (3 mg/die, n=4; und 5 mg/die, n=5) o.GTT mit 100 g Glukose, dann zusätzlich mit Cortisol (0,125 mg/kg KG i.v.), und unter Enovid (n=5) o.GTT (1,75 g Gl/kg KG) und i.v.GTT (0,33 g Gl/kg KG). Die GT verschlechterte sich beim o.GTT bei 7 Patientinnen. Bei 3 Patientinnen mit einer diabetischen Stoffwechsellage war beim o.GTT eine signifikante Verschlechterung der GT festzustellen.

Der i.v.GTT zeigte bei allen physiologische Werte.

Tabelle I

Orale Glukosetoleranz

Blutzucker in mg %								
Patient	Therapie	nüchtern	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.
1	O	81	134	115	102	61	63	73
	E	82	150	160	70	51	63	70
2	O	103	181	153	117	52	74	82
	E	92	175	213	178	110	50	56
3	O	99	149	113	100	64	86	88
	E	78	188	127	103	59	62	80
4	O	77	118	85	60	74	74	92
	E	84	80	100	110	68	68	74
5	O	106	206	133	102	63	71	81
	E	94	230	226	138	72	56	68
6	O	78	165	138	112	110	77	54
	D	78	177	193	155	130	84	50
7	O	96	173	116	86	58	72	80
	D	80	198	134	108	52	68	68
8	O	98	136	109	90	94	72	77
	D	92	140	133	116	88	56	74
9	O	96	78	126	112	88	82	88
	D	93	124	106	91	74	74	90
10	O	86	66	70	85	70	74	78
	D	74	46	76	46	66	76	68

O = Kontrolle

E = Enovid 5 mg/die 30 Tage lang

D = Diäthylstilböstrol 5 mg/die 30 Tage lang

Tabelle II

i.v. Glukosetoleranz

Pati- ent	Thera- pie	nüch- tern	Blutzucker in mg %						K
			10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	
1	O	80	217	203	155	155	136	118	2.91
	E	76	182	168	144	130	118	110	2.98
2	O	93	226	194	152	127	115	99	2.79
	E	81	179	168	146	126	112	102	2.83
3	O	89	268	217	193	157	133	116	2.23
	E	83	219	200	169	147	132	123	2.86
4	O	79	195	149	91	59	72	79	2.59
	E	85	193	163	132	112	107	99	2.87
5	O	102	212	185	166	147	131	119	2.46
	E	---	---	---	---	---	---	---	----
6	O	76	262	206	194	168	150	130	2.50
	D	87	276	222	192	172	154	140	2.51
7	O	82	236	192	179	158	136	119	2.52
	D	65	218	184	170	152	132	122	2.84
8	O	100	285	174	168	150	130	110	2.33
	D	90	244	210	175	157	136	115	2.17
9	O	90	288	220	182	146	112	96	2.82
	D	100	248	200	152	125	83	75	2.26
10	O	75	187	135	104	74	54	54	2.46
	D	64	212	166	142	115	106	90	2.61

O = Kontrolle

E = Enovid 5 mg/die 30 Tage lang

D = Diäthylstilböstrol 5 mg/die 30 Tage lang

K = Absinken der Blutglukosemenge in mg %
berechnet nach der Formel:

$$K = \frac{\log_{10} C_1 - \log_{10} C_2}{t_2 - t_1} \times \log_n 10^5$$

25 stoffwechselgesunde Frauen wurden von SPELLACY und CARLSON (25) mit dem Kombinationspräparat Enovid (9,85 mg Norethynodrel + 0,15 mg Mestranol) behandelt. Am 19. Tag der Pilleneinnahme wurden folgende Tests durchgeführt:

1. i.v.GTT mit 25 g Glukose. BZ-Bestimmung nach SOMOGYI und NELSON.
2. Plasmainsulinbestimmung-photometrisch nach GOETZ und Mitarbeiter.

Alle Blutzuckerkontrollwerte waren vor der Behandlung unter 90 mg %. Den Mittelwert für jeden Zeitabschnitt zeigt Tabelle III. Die mittleren Blutzuckerwerte sind erhöht bei den mit Kontrazeptiva behandelten Frauen. Bei ihnen wird Glukose langsamer abgebaut. Berechnungen zeigen, daß die mittlere "Halbwertszeit" für Glukose bei der Kontrollgruppe 20,3 min. und bei der behandelten Gruppe 24,5 min. beträgt.

Den mittleren Plasmainsulinwert für jeden Zeitabschnitt zeigt Tabelle IV. Alle Plasmainsulinwerte sind erhöht im Mittel bei Frauen unter Ovulationshemmer.

Zusammenfassung:

Unter Enovid (n=25) i.v.GTT (25 g Gl) am 19. Tag der Medikation. Die Blutzuckerkurven der über eine Zyklusphase beobachteten Patientinnen mit Ovulationshemmer-Therapie lagen höher als der Norm entspricht.

Insgesamt wurden 61 Frauen von PETERSON et al. (19) getestet. 43 waren stoffwechselgesund und 18 hatten einen Diabetes mellitus in der FA. Das Alter der Probandinnen lag zwischen 21 und 50 Jahren. Die Patientinnen wurden über zwei und mehr Jahre mit Ovulen und Metrulen behandelt. 27 Patientinnen erhielten als Kombinationspräparat eine 10 mg-Dosis Mestranol-Norethynodrel, 5 eine 5 mg-Dosis, 16 bekamen eine Dosis von 1 mg Mestranol-Äthynodioldiazetat, 12 eine 2 mg-Dosis und 1 Patientin Norethinodron. Der o.GTT wurde nach 3-tägiger 300 g KH-Diät gemacht. Der Blutzucker wurde nach SOMOGYI und NELSON bestimmt. 5 Frauen (8 %) zeigten abnormale GT-Kurven. 8 Frauen (13 %) waren gerade an der Grenze und 11 (18 %) zeigten einen chemischen Diabetes mellitus. 24 Patientinnen hatten eine erniedrigte GT (39 %). Nur 1 Patientin zeigte einen erhöhten Nüchtern-Blutzuckerspiegel. Sie hatte eine diabetische Kurve. 15 Patientinnen (24 %) hatten erhöhte Spiegel nach einer Stunde, 12 von ihnen zeigten diabetische Spiegel. 21 Frauen (34 %) zeigten erhöhte Blutzuckerspiegel nach 2 Stunden und 16 davon hatten diabetische Blutzuckerspiegel. Nur 9 (14 %) zeigten erhöhte Blutzuckerspiegel nach 3 Stunden und 6 von ihnen hatten diabetische Blutzuckerspiegel. 22 % (36 Fälle) mit normalen Kurven hatten einen Diabetes mellitus positive FA. Keine von den 5 Fällen mit abnormalen Kurven hatte eine positive FA in Bezug auf einen Diabetes mellitus. Diejenigen, welche am ehesten an der Grenze zum Diabetes mellitus lagen, hatten in 50 % der Fälle einen Diabetes mellitus in der Familienanamnese.

Tabelle III: Mittlere Blutglukosespiegel vor und nach
oralen Kontrazeptiva

Blutzuckerwerte (mg/100 ml)									
Zeit in Std.									
nüchtern		0,25		0,5		1		2	
Kontr.	beh.	Kontr.	beh.	Kontr.	beh.	Kontr.	beh.	Kontr.	beh.
79,4	81,0	196,4	214,6	124,9	146,9	75,9	92,7	74,6	75,8

Tabelle IV: Mittlere Plasmainsulinspiegel vor und nach
oralen Kontrazeptiva

Plasmainsulinwerte (U/ml)									
Zeit in Std.									
nüchtern		0,25		0,5		1		2	
Kontr.	beh.	Kontr.	beh.	Kontr.	beh.	Kontr.	beh.	Kontr.	beh.
18	25	52	76	39	52	25	29	16	23

54 % dieser Frauen, die chemische Diabetes-Kurven zeigten, hatten eine positive FA. 6 von 10 Patientinnen, deren GT-Kurven anfangs diabetisch waren, wurden drei bis 28 Monate kontrolliert. Bei 3 fand man eine Rückkehr zu normalen Spiegeln, obwohl die Östrogen-Progestin-Kombination fortgesetzt wurde und keine zusätzliche Therapie stattfand. 1 zeigte laufend eine diabetische Kurve 18 Monate später, während sie noch unter der zyklischen Therapie stand. Bei 2 Patientinnen, die mit der Medikation aufhörten, normalisierten sich die Kurven, bei einer ohne zusätzliche Therapie, bei einer unter Tolbutamid. Von den 9 Patientinnen (14 %) mit der Grenze zum Diabetes mellitus zeigte eine diabetische Blutzuckerspiegel auch noch nach 14 Monaten. Eine kehrte zu normalen Werten zurück, 2 Fälle blieben hart an der Grenze noch während der Therapie. 4 Patientinnen hatten bei Testbeginn abnormale Kurven. Bei einer war die GT-Kurve unverändert und bei einer wurde sie normal trotz fortgesetzter Therapie. Von den 7 Fällen, die ausgangs normale Kurven hatten, wurde die Kurve in einem Fall abnormal nach Testwiederholung 13 Monate später. 5 Patientinnen hatten weiterhin normale Kurven. Eine Patientin wurde wieder untersucht in der 37. Schwangerschaftswoche nach Absetzen des Ovulationshemmers und beide Kurven waren normal.

Zusammenfassung:

Unter Langzeitmedikation (3 Monate bis 7 Jahre, Ovulen und Metrulen, n=61) o.GTT nach 3-tägiger 300 g KH-Diät. Bei 39 % (24 Probandinnen) wurde eine Verschlechterung der GT beobachtet, von denen 18 % (4 Probandinnen) eine diabetische Glukosetoleranzkurve hatten.

59 Frauen (stoffwechselgesund und mit einem Diabetes mellitus in der FA) nahmen 2 Jahre und länger ein Kombinationspräparat aus 5 mg Norethynodrel + 0,075 mg Mestranol. GERSHBERG et al. (10). Es wurde der o.GTT durchgeführt. Bei 10 % der Probandinnen fand sich ein erhöhter Nüchtern-Blutzuckerspiegel, bei 20 % ein erhöhter 1-Stunden-Wert und bei 46 % ein erhöhter 2-Stunden-Wert. Diabetikerfamilien hatten relativ häufiger eine abnormale GT. Der Nüchternwert war bei 17 % erhöht, der 1- bzw. 2-Stunden-Wert bei 33 % bzw. 58 %. Demgegenüber betrugen die entsprechenden Werte 8 %, 17 % und 43 % bei Frauen ohne familiäre Belastung.

14 Frauen nahmen über denselben Zeitraum das Kombinationspräparat Conovid E (Norethynodrel + 17- α -Äthinyl-Östradiol-3-Methyläther). Nur einmal fand sich eine abnorme GT-Kurve und zwar bei einer offenbar prädiabetischen Patientin, deren Kurve auch ohne Hormon-Behandlung von der Norm abwich. V.A. DRILL (Metabolism 14 (1965), 295)

Zusammenfassung:

Der o.GTT nach 2-jähriger Medikation von Norethynodrel + Mestranol (n=59, stoffwechselgesund und mit Diabetes mellitus in der FA) ergab eine Verschlechterung der GT:

Bei 10 % (n=6) erhöhten Nüchtern-, bei 20 % (n=12) erhöhten 1-Stunden- und bei 46 % (n=27) einen erhöhten 2-Stunden-Blutzuckerwert.

Unter Conovid E (n=14) ergab der GTT nach 2 Jahren nur einmal eine abnorme Glukosetoleranzkurve, und zwar bei einer offenbar prädiabetischen Patientin.

WYNN und DOAR (33) testeten 105 stoffwechselgesunde Frauen und 78 Kontrollpersonen. Davon erhielten 75 % Ovulen (0,1 mg Mestranol + 1,0 mg Äthynodioldiazetat), 7 % 0,5 Ovulen (0,1 mg Mestranol + 0,5 mg Äthynodioldiazetat), 5 % Conovid E (0,1 mg Mestranol + 2,5 mg Norethynodrel), 7 % Conovid (0,075 mg Mestranol + 5,0 mg Norethynodrel) und 6 % Anovlar (0,05 mg Äthinylöstradiol + 4,0 mg Norethisteronazetat) als Kombinations-Präparat über mehr als 3 Monate. Der o.GTT wurde mit 1 g Gl/kg KG ausgeführt. (Auswertung nach Flächeneinheiten). Der i.v.GTT wurde mit 0,5 g Gl/kg KG ausgeführt und der K-Wert bestimmt. Beim o.GTT war die mittlere Nüchtern-Plasma-Glukose der Kontrollgruppe 79 ± 9 mg % und in der Testgruppe 82 ± 9 mg %. Die Differenz ist nicht signifikant. Die mittleren o.GTT-Werte der Testgruppe jedoch waren deutlich höher als die Kontrollwerte bei den jeweiligen Zeitabschnitten. Die mittlere Fläche (bei der Auswertung) war bei der Testgruppe mit 718 Einheiten signifikant größer als bei der Kontrollgruppe mit 627 Einheiten. Ein Wert von 800 Einheiten wurde als obere normale Grenze angenommen. 17 von 84 Kurven (20 %) übertrafen in der Testgruppe diesen Wert. Diese Abnormalität wurde beobachtet bei 27 % der Patientinnen mit und 18 % ohne Diabetes mellitus in der FA. Abnormalitäten in der GT wurden bei allen Kombinations-Präparaten beobachtet. Beim i.v.GTT wurden K-Werte bei 37 Kontroll- und bei 40 Testpersonen bestimmt. Keine Frau der Kontrollgruppe hatte einen K-Wert unter 0,95, ein Spiegel, der für gewöhnlich einen Diabetes mellitus anzeigt. 7 Frauen (18 %) in der Testgruppe hatten K-Werte von weniger als 0,95. Wenn wir 7 Frauen ausschließen, bei denen wir schon vorher abnormale o.GTTs gefunden haben, so hatten 5 von 33 der Testpersonen abnormal niedrige K-Werte. Das geometrische Mittel der K-Werte war bei den 33 Testpersonen signifikant erniedrigt (1,32) als bei der Kontrollgruppe (1,74), was auf eine Störung der GT beim i.v.GTT in der Gruppe an sich hinweist. Die 7 Frauen mit abnormalem o.GTT hatten auch erniedrigte K-Werte mit einem geometrischen Mittel von 0,97.

Zusammenfassung:

Unter 0,5 Ovulen, Ovulen, Conovid E, Conovid und Anovlar (n=105) o.GTT (1 g Gl/kg KG) und i.v.GTT (0,5 g Gl/kg KG) nach 3-monatiger Medikation; Verschlechterung der GT bei 18 % (19 Probandinnen) bzw. 15 % (5 Probandinnen). K-Wert der Testgruppe = 1,32 (n=33) im Mittel gegenüber dem K-Wert der Kontrollgruppe (1,74) signifikant erniedrigt.

161 stoffwechselgesunde Frauen wurden von DI PAOLA et al. (18) mit Mestranol, ÄthinyLöstradiol, Norethisteronazetat kombiniert mit Mestranol und mit Norethisteron kombiniert mit ÄthinyLöstradiol in einer Sequential- bzw. Kombinations-therapie behandelt und der Prednison-GTT durchgeführt. Abnormale Ergebnisse bei 53 % der Frauen unter Mestranol, während vor der Einnahme die Anzahl pathologischer Ergebnisse bei 9,4 % lag - eine Differenz von statistischer Signifikanz. Unter ÄthinyLöstradiol, Norethisteron oder Kombination beider Präparate keine signifikanten Veränderungen der GT.

Zusammenfassung:

Unter Mestranol, ÄthinyLöstradiol, Norethisteronazetat + Mestranol und Norethisteron + ÄthinyLöstradiol als Kombinations- und Sequential-Therapie (n=161) Prednison-GTT. Unter Präparaten mit Mestranol zeigte sich eine Verschlechterung der GT bei 53 % (85 Probandinnen); unter den anderen Präparaten war die GT physiologisch.

In einer Kombinations-Therapie wurden von HALLJNG und Mitarbeiter (14) 15 stoffwechselgesunde Frauen mit Metrulen (2 mg Äthynodioldiazetat + 0,1 mg Mestranol) behandelt. Zwischen dem 17. und 25. Tag wurde der GTT gemacht. Orale Glukose-Belastung mit 100 g Zucker. 6 von den 15 Patientinnen (40 %) zeigten einen abnormalen 2-Stunden Glukosespiegel während der Progestin-Therapie. 2 von ihnen zeigten normale Nüchtern-BZ. 4 Patientinnen hatten entweder einen Diabetes-mellitus in der FA oder ein Kind, das bei der Geburt mehr als 9 Pfund wog. 2 dieser Patientinnen zeigten eine abnormale GT und in der Gruppe ohne Diabetes-mellitus zeigten 4 von 11 Patientinnen eine gestörte GT während der Therapie. 3 Patientinnen, die während der Kombinations-Therapie abnormale Serumglukose-Spiegel zeigten, hatten normale, wenn sie Mestranol allein einnahmen.

Zusammenfassung:

Unter Metrulen (n=15) o.GTT (100 g Gl) zwischen dem 17. und 25. Zyklustag. Bei 40 % (6 Probandinnen) ist die GT nach 120 Minuten verschlechtert. 2 von ihnen zeigten normale Nüchtern-Blutzuckerspiegel.

6 stoffwechselgesunde Frauen wurden von PYÖRÄLÄ und Mitarb. (24) in einer Sequential-Therapie mit ÄthinyLöstradiol und Megestrolazetat behandelt. Ersteres Präparat wurde 16 Tage lang nach der Menstruation gegeben (0,1 mg/die), beide kombiniert 5 Tage lang (0,1 mg + 1 mg). 25 g Glukose wurden i.v. als Belastung injiziert. ÄthinyLöstradiol verursachte ein signifikantes Absinken des K-Wertes, verglichen mit den Durchschnittswerten des normalen Zyklus. Der K-Wert während der kombinierten Behandlung unterschied sich nicht signifikant von normalen Zyklus K-Werten. Bei einer Frau mit Diabetes mellitus in der FA deutlich abnormaler K-Wert unter dem Östrogen.

Zusammenfassung:

Unter Äthinylöstradiol und Megestrolazetat (Sequentialtherapie, 21 Tage, n=6) ergab der i.v.GTT (25 g Gl) eine deutliche Verschlechterung der GT in der Östrogenphase. K war signifikant erniedrigt. Bei Kombination von Östrogen und Gestagen lag K im Bereich der Norm.

Bei 61 stoffwechselgesunden Frauen wurde die Sequentialmethode geprüft. Dabei wurde Mestranol und Chlormadinon verabreicht. Bei Durchführung des o.GTT und des Cortison-GTT ergab sich eine auffällige Störung in der Kohlenhydrattoleranz; PUCHULU et al. (23).

Zusammenfassung:

Unter Mestranol und Chlormadinon (Sequentialtherapie) o.GTT und Cortison-GTT bei n=61, dabei Ansteigen abnormaler Ergebnisse in der GT von 9,5 % auf 45 %.

POSNER et al. (21) behandelten 65 stoffwechselgesunde Frauen mit dem Kombinationspräparat Enovid (5 mg Norethynodrel + 0,1 mg Mestranol) und 12 mit dem Kombinationspräparat Ovulen (1 mg Äthinodiolazetat + 0,1 mg 17- α -Äthinylöstradiol-3-Methyläther); 14 Kontrollpersonen hatten ein Intrauterine Device (IUD). I.v.GTT vor Beginn und 2 Wochen nach der Therapie. In der Enovid-Gruppe eine signifikante Störung des KH-Stoffwechsels, in der Ovulen-Gruppe ähnlich, aber nicht signifikant, in der Kontrollgruppe keine Abweichung.

Zusammenfassung:

Signifikante Störung der GT unter Enovid (n=65) nach i.v.GTT 2 Wochen nach der Medikation; nicht signifikante Veränderungen der GT unter Ovulen (n=12); keine Entwicklung eines klinisch manifesten Diabetes mellitus.

Zur Langzeittherapie wurde 40 Frauen Enovid gegeben, 7 Kontrollpersonen; POSNER und Mitarb., 1966. Nach 6 Monaten Behandlung signifikanter Abfall der GT im Vergleich zu den Vorwerten, in der Kontrollgruppe dagegen nicht. Bei 10 Frauen wurde die Beobachtungszeit auf 18 Monate verlängert und 5 Tests durchgeführt, bei denen sich eine Tendenz der vorherbeschriebenen Veränderungen in der Medikamentengruppe zur Normalisierung zeigte.

Zusammenfassung:

Unter Langzeitmedikation (6-18 Monate) mit Enovid (n=40) ergab der i.v.GTT eine signifikante Verschlechterung der GT. Bei 25 % (10 Probandinnen) war die GT nach 18-monatiger Medikation wieder im physiologischen Bereich.

20 stoffwechselgesunde Frauen (19 bis 35 Jahre alt) wurden von PI-SUNYER und OSTER (20) mit Enovid E, einem Kombinationspräparat aus 2,5 mg Norethynodrel + 0,1 mg Mestranol behandelt. Der o.GTT wurde vor und am 17. und 20. Tag der

ersten Zyklusbehandlung durchgeführt. 100 g Glukose wurden oral gegeben. Der Blutzucker wurde nach HOFFMAN bestimmt. Die Ergebnisse vor und während der Therapie waren von nicht signifikanter Differenz. Immunoreaktives Insulin, gemessen nach der Methode von LAZAROW und MORGAN, war ebenso vor und während der Behandlung nicht von signifikanter Differenz.

Zusammenfassung:

Unter Enovid E (n=20) o.GTT (100 g Gl) vor und während des 1. Behandlungszyklus. Die GT war nicht signifikant verändert.

Über 12 Monate erhielten 23 stoffwechselgesunde Frauen als Kombinationspräparat Conovid (5 mg Norethynodrel + 0,075 mg Mestranol), 20 Frauen Enovid (5 mg Norethynodrel + 0,1 mg Mestranol), Ovulen (1 mg Äthinodioldiazetat + 0,1 mg Mestranol) und in einer Sequentialtherapie 0,080 mg Mestranol für 15 Tage und 0,080 mg Mestranol + 2 mg Chlormadinonazetat für 5 Tage. 9 Frauen und 3 Männer erhielten 0,075 mg Mestranol pro Tag; JAVIER und Mitarb. (16). Dann wurde der o.GTT mit 100 g Glukose und der Cortison-GTT gemacht und Plasmainsulin immunologisch bestimmt. BZ-Bestimmung nach SOMOGYI und NELSON.

13 Personen der ersten Gruppe hatten erhöhte 2-Stunden-Blutzuckerspiegel, das sind 57 %. Im Durchschnitt keine signifikante Differenz zwischen den Frauen mit einem Diabetes mellitus in der FA und denen ohne. Bei Frauen, die über 40 Monate behandelt wurden, war gewöhnlich der 2-Stunden-Blutzuckerspiegel erhöht (o.GTT unter Conovid).

3 Frauen erhielten Enovid. Der 1- und 2-Stunden-Blutzuckerspiegel war während des o.GTT in den ersten 2 Monaten erhöht. Der GTT wurde abnormal (2-Stunden-Spiegel höher als 113 mg %) zwischen 2 und 4 Monaten bei 2 Frauen. Bei der 3. Frau blieb er 20 Monate lang normal.

7 Frauen nahmen das Medikament über lange Zeit. Der GTT war abnormal bei 2 im 30. Monat, bei 2 im 35. und 36. Monat und bei den anderen zwischen dem 31. und 41. Monat bzw. 36. und 47., und 47. und 51. Monat. 1 Person setzte das Präparat nach 51 Monaten ab, einen Monat später war der GTT normal. Eine Frau setzte es nach 50 Monaten ab, 22 Monate später war der GTT noch abnormal.

9 Frauen unterzogen sich einer Sequentialtherapie. Die BZ-Spiegel stiegen nach Glukosegabe in den ersten 2 Monaten bei 5 der Frauen. Der GTT wurde offensichtlich abnormal bei einer Frau im 1. Monat, war aber wieder normal im dritten. Bei 3 Frauen war er abnormal nach 10 Wochen und bei einer im 6. Monat. Von 4 Frauen, die während einer früheren Schwangerschaft einen abnormalen GTT hatten, entwickelten 3 eine abnormale GT innerhalb zweier Monate. Eine setzte die Pille ab und 3 Wochen später wurde die GT wieder normal.

8 Frauen erhielten Ovulen. Bei 4 von ihnen mit anfangs normalem GTT stiegen die BZ-Spiegel nach Glukosegabe in den ersten 3 Monaten. Bei 4 anderen Frauen waren die 2-Stunden-Spiegel während des Kontroll-GTT erhöht, bei 2 besserte sich die GT, bei einer verschlechterte sie sich und bei der 4. änderte sie sich nicht in 6 Monaten.

9 Frauen und 3 Männer erhielten 0,075 mg Mestranol/die.

Der 1- und 2-Stunden-BZ-Spiegel während des GTT war erhöht bei 9 Personen im 1. Monat. 1 Person hatte einen abnormalen GTT im 1. Monat, der im 2. normal wurde. 2 ältere Personen, die anfangs einen leicht abnormalen Test hatten, bekamen nach der Behandlung einen bemerkenswert abnormalen Test. Der Cortison-GTT wurde bei 13 Frauen durchgeführt. Ausgehend von Normalwerten bei einem 1-Stunden-Spiegel von 160 mg % und einem 2-Stunden-Spiegel von 140 mg % hatten 11 Frauen (85 %) erhöhte Werte. Während des Cortisontests betrugen die Durchschnittswerte entsprechend 196 mg % und 179 mg % bei Frauen mit Diabetes mellitus in der FA und 159 mg % und 180 mg % bei denen ohne.

Bei allen 3 Frauen unter Enovid war der Test abnormal im 1., 2. und zwischen dem 1. und 11. Monat.

Bei 2 Frauen der Sequentialtherapie wurde der CGTT abnormal im 1. bzw. 5. Monat. Nach Absetzen des Präparates war die GT wieder normal.

2 Frauen unter Ovulen hatten einen abnormalen Test.

Bei einer Patientin unter Mestranol änderte sich der CGTT nicht, obwohl der GTT abnormal wurde.

Die Durchschnittswerte der Plasmainsulinspiegel unterschieden sich bei 16 Testpersonen nicht signifikant von unbehandelten Kontrollpersonen. Bei einzelnen Personen bestand keine Beziehung zwischen Insulinspiegel und Glukosetoleranz. Bei 1 Frau mit gestörter Insulinsekretion wurde eine normale wieder erreicht 1 Monat nach Absetzen des Präparates. Bei einer Person wurde das Präparat nach 50 Monaten abgesetzt. 3 Monate später war die Insulinsekretion erniedrigt und der GTT abnormal. 22 Monate später war der GTT noch abnormal, obwohl die Insulinsekretion zu normalen Werten zurückgekehrt war.

Zusammenfassung:

Unter Conovid, Enovid, Ovulen und Mestranol + Chlormadinonazetat (n=55, Medikation 12-51 Monate) ergab der o.GTT eine deutliche Verschlechterung der GT in der Mehrzahl der Fälle (42 Probandinnen). Beim Cortison-GTT verschlechterte sich die GT in 85 % der Fälle (11 Probandinnen) unter Conovid, bei 3 Frauen unter Enovid, bei 2 in der Sequentialtherapie im 1. bzw. 5. Monat und bei 2 Frauen unter Ovulen.

27 stoffwechselgesunde Frauen und 1 Frau mit einem Diabetes mellitus wurden 12 Monate lang mit Delpregnin, einem Kombinationspräparat aus 5 mg Megestrolazetat + 0,1 mg Mestranol von STARUP et al. (31) behandelt. Vor und nach 12-monatiger Therapie und 1 Monat nach Beendigung der Behandlung wurde der i.v.GTT mit 50 ml Glukose-Lösung durchgeführt. Fast alle 3 Kurven (vor, während und nachher) sind identisch. Während der Behandlung erschien die Glukose-Elimination geringfügig erniedrigt, aber diese Differenz war nicht signifikant. Die Nüchtern-Blutzucker-Werte waren vor der Behandlung 86 ± 9 mg %, während der Behandlung 86 ± 10 mg % und nach der Behandlung 84 ± 9 mg %. Die entsprechenden 2-Stunden BZ-Werte waren 80 ± 7 mg %, 79 ± 14 mg %, bzw. 78 ± 9 mg %. Der mittlere K-Wert war vor der Behandlung $2,5 \pm 0,60$; $1,94 \pm 0,55$ während und $2,13 \pm 0,63$ nach der

Behandlung. So war der K-Wert während der Behandlung gering erniedrigt, aber nicht signifikant. 1 Patientin zeigte einen erhöhten K-Wert bei allen drei Tests, aber die K-Werte der übrigen 26 Personen waren innerhalb der Norm.

BZ bei der Diabetikerin: die entsprechenden K-Werte:

Nüchtern-Blutzucker	(a)	93 mg %	a,	0,60
4 Monate-Therapie	(b)	142 mg %	b,	0,71
12 Monate-Therapie	(c)	266 mg %	c,	0,53
1 Monat nach Therapie	(d)	192 mg %	d,	0,45

Die Serum-Insulin-Mittelwerte waren vor der Behandlung 24 ± 6 mcU/ml, 26 ± 6 mcU/ml während und 25 ± 6 mcU/ml nach der Behandlung. Keine signifikanten Veränderungen im Mittelwert des Nüchtern-Serum-Insulins. Eine Patientin hatte leicht erhöhte, eine erniedrigte Werte bei allen drei Tests. Nach dem i.v.GTT zeigten sich auch keine signifikanten Veränderungen der Serum-Insulin-Werte. Bei der Diabetikerin wurde nach der Glukose-Injektion keine Serum-Insulin-Antwort beobachtet.

Zusammenfassung:

Unter Delpregnin (12 Monate, n=27) ergab der i.v.GTT (50 ml Glukose) keine signifikante Veränderung der GT. Bei der Diabetikerin war der Nüchtern-BZ-Spiegel signifikant erhöht (K-Wert kleiner als 1).

18 stoffwechselgesunde Frauen wurden von HILLMER et al. (15) mit dem Kombinationspräparat Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol) behandelt. Am 6. und 8. Tag post ovulationem des letzten biphasischen Zyklus unmittelbar vor der Eugynon-Behandlung, am 20. und 22. Tag im 2. Zyklus unter Eugynon sowie am 6. und 8. Tag post ovulationem des 2. biphasischen Zyklus nach Absetzen des Präparates wurde der o.GTT und der i.v.GTT gemacht und der Insulin-Spiegel bestimmt.

Bei 12 der 18 Probandinnen verlief die o.GTT-Kurve pathologisch oder lag im Grenzbereich.

Bei 8 Probandinnen war die Glukoseassimilation im i.v.GTT verzögert. Die KG-Werte lagen jedoch nicht im pathologischen Bereich.

Die Insulin-Werte waren erhöht beim i.v.GTT. Beim o.GTT waren in 3 Fällen die Serum-Insulinwerte erhöht gegenüber der Vorperiode.

Zusammenfassung:

Unter Eugynon (n=18) ergab der o.GTT und i.v.GTT im 2. Zyklus unter der Medikation eine Verschlechterung der GT in 67 % (12 Probandinnen) bzw. 44 % (8 Probandinnen) der Fälle.

21 Frauen, Alter unter 30 Jahren, kein Diabetes mellitus, wurden von TAYLOR und KASS (32) mit Enovid E, einem Kombinationspräparat aus 2,5 mg Norethynodrel + 0,1 mg Mestranol, behandelt. Am 15. und 30. Tag eines normalen Zyklus und dann am 15. und 30. Tag des 1., 6. und 12. Monats der Behandlung wurde der o.GTT mit 75 g Zucker durchgeführt. Blutzuckerbestimmung nach SOMOGYI und NELSON.

Als Normalwerte galten: Nüchternblutzucker 110 mg %; 1 Stunde nach der Glukosebelastung 160 mg %; nach 2 Stunden weniger als 120 mg %. 4 Personen zeigten bei der Kontrolle einen abnormalen GTT. 30 Tage nach dem ersten Test hatte eine Person einen erhöhten 2-Stunden-Spiegel, der vorher normal war. Während des 1. Monats waren 2 erhöhte 2-Stunden-Spiegel am 15. Tag, beide bei Patientinnen mit früheren Abnormalitäten. Am 30. Tag gab es 4 abnormale Tests, alle manifest durch erhöhte 2-Stunden-Blutzuckerspiegel. 3 davon hatten schon vorher abnormale Tests. Die 4 Patientinnen hatten einen 2-Stundenwert von 132 mg % und zeigten keine Abnormalitäten während ihrer 8 Tests. Im 6. Monat war je ein abnormaler Test am 15. und 30. Tag. Die Patientin, die am 30. Tag eine gestörte GT hatte, hatte auch schon vor der Behandlung eine Glukosetoleranz. Nach 12 Monaten gab es 2 abnormale GTT's bei Patientinnen, die vor und während der Behandlung schon Störungen in der GT zeigten. Von den 5 Patientinnen mit einer leichten Störung der GT vor der Behandlung zeigten 4 Patientinnen auch während der Therapie Abnormalitäten. Von den 6 Personen mit einem abnormalen Test während der Behandlung hatten 4 einen abnormalen GTT vor der Behandlung. Die restlichen 2 GTT's während der Behandlung waren durch einen erhöhten 2-Stunden-Blutzuckerspiegel verändert.

Zusammenfassung:

Unter Enovid E (n=21) o.GTT mit 75 g Glukose vor, im 1., 6. und 12. Monat der Behandlung; es zeigte sich keine signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz.

23 stoffwechselgesunde Frauen, Durchschnittsalter 23 Jahre, wurden a, in einer Sequentialtherapie (16 Tage lang 0,1 mg Äthinylöstradiol, dann 5 Tage lang 25 mg Dimethisterone + 0,1 mg Äthinylöstradiol), b, in einer Kombinationstherapie mit Ovulen (0,1 mg Äthinylöstradiol-3-Methyläther + 1,0 mg Äthinodioldiazetat) von YEN und VELA (34) behandelt. Der o.GTT wurde mit 75 g Glukose, der i.v.GTT mit 25 g Gl vor und während der Behandlung des 3. Zyklus am 10. und 15. Tag durchgeführt. In der Wirkung gab es keinen Unterschied zwischen der Sequential- und der Kombinationstherapie. Das Verhältnis Insulin/Glukose ist größer beim o.GTT als beim i.v.GTT. Beim i.v.GTT war nach der Behandlung die mittlere GT-Kurve unverändert. Der i.v.GTT zeigte einen signifikant erhöhten Blutzuckerspiegel 30, 60 und 90 Minuten nach der Belastung im Vergleich zum Nüchternblutzuckerspiegel nach der Therapie.

Der mittlere Nüchtern-Seruminsulinspiegel war signifikant erhöht und der absolute insulinogene Effekt der intravenös gegebenen Glukose war signifikant vergrößert. Der o.GTT zeigte ähnliche Veränderungen, aber die absolute insulinogene Antwort auf die orale Glukosebelastung war signifikant

erhöht nur nüchtern und 30 Minuten danach, verglichen mit den Spiegeln vor der Therapie. Jedoch rief die orale Glukosegabe einen größeren insulinogenen Effekt hervor als die i.v. Glukosebelastung. Unter dem o.GTT und dem i.v.GTT nahm Insulin unbedeutend zu. Insulin war signifikant erhöht nach der Therapie beim o.GTT wie auch beim i.v.GTT.

Zusammenfassung:

Unter Athinylöstradiol und Dimethisterone (Sequentialtherapie) und unter Ovulen (n=23) o.GTT mit 75 g Gl und i.v.GTT mit 25 g Gl während des 3. Behandlungszyklus. Die Glukosetoleranz war nicht verschlechtert.

Eine unbekannte Anzahl stoffwechselgesunder Frauen wurde von KALKHOFF und Mitarb. (17) über 9 Monate mit einem Kombinationspräparat aus Mestranol + Norethindron behandelt. Dann wurde der o.GTT und 2 Wochen später der Steroidprovokationstest mit Prednisolon durchgeführt. Bei Patientinnen, die für einen chemischen Diabetes mellitus prädestiniert waren, verursachte der o.GTT eine charakteristische Verzögerung der Plasma-Insulinreaktion. Die Anwendung oraler Kontrazeptiva verstärkte den Effekt der Steroidwirkung und verlangsamte damit die Insulinreaktion noch mehr.

Zusammenfassung:

Unter Mestranol und Norethindron wurde der o.GTT nach 9-monatiger Therapie und nach weiteren 2 Wochen der Steroidprovokationstest durchgeführt. Dabei ergab sich eine Störung der GT und eine Überführung gesunder Frauen in einen latenten Diabetes mellitus.

27 Frauen (12 davon waren Gestationsdiabetikerinnen) nahmen nach Beendigung ihrer Schwangerschaft die Kombinationspräparate Mestranol + Äthinodioldiazetat bzw. Mestranol + Chlormadinon über 2 Wochen. Dann wurde der o.GTT durchgeführt.

Bei 3 Gestationsdiabetikerinnen ergab der o.GTT eindeutig pathologische Reaktionen. Die Testresultate bei den übrigen Frauen lagen im Bereich der Norm. Bei 5 weiteren Patientinnen ist im Vergleich zu den während der Gravidität ermittelten Ausgangswerten eine definitive Verschlechterung der GT erkennbar gewesen, jedoch noch nicht sicher pathologisch. Während der Einnahme der Ovulationshemmer im Laufe weiterer 6 Monate gab es keine zusätzlichen Fälle einer abnormalen GT. Die 12 Gestationsdiabetikerinnen zeigten auf die orale Glukosezufuhr hin eine weit geringere mittlere Plasma-Insulinkonzentration als man sie gewöhnlich nach einer Steroidprovokation oder während der Schwangerschaft beobachtet (P. BECK, 1969).

Zusammenfassung:

Unter Mestranol + Äthinodioldiazetat und Mestranol + Chlormadinon (n=27, 12 davon Gestationsdiabetikerinnen) o.GTT nach 2 Wochen. Bei 3 Gestationsdiabetikerinnen gab es pathologische Veränderungen der GT. Bei 5 weiteren Patientinnen

war eine definitive Verschlechterung der GT erkennbar, jedoch noch nicht pathologisch.

42 stoffwechselgesunde Frauen wurden von CLINCH et al. (4) mit einem Kombinationspräparat, bestehend aus Mestranol + Norethisterone, behandelt. Bei ihnen wurde mit 50 ml Glukose der i.v.GTT durchgeführt. Die Personen wurden in drei Gruppen A, B, C eingeteilt. Gruppe A nahm täglich 0,05 mg Mestranol + 1,0 mg Norethisterone. Gruppe B nahm täglich die doppelte Dosis wie A. Gruppe C nahm verschiedene Kontrazeptiva, die alle eine höhere Dosierung hatten als Gruppe A. Die Mittelwerte der Blutglukose waren bei allen drei Gruppen erhöht unter Kontrazeptiva. Dem begegnete man bei 32 von 42 Fällen, ob nun das Mittel von den absoluten Glukosewerten oder der Zuwachsrate genommen wurde. Ein sehr klein dosiertes Kontrazeptivum verbesserte die Glukosetoleranz signifikant, während Präparate mit größeren Dosen GT-Verschlechterungen verursachten.

Zusammenfassung:

Unter Mestranol + Norethisterone (n=42) i.v.GTT (50 ml Gl). Bei 76 % (32 Probandinnen) waren beim 2. Test die mittleren BZ-Werte erhöht. Bei sehr kleiner Dosierung signifikante Verbesserung, bei hoher Dosierung leichte Verschlechterung der GT.

16 stoffwechselgesunde Frauen wurden von SPELLACY und Mitarbeiter (26) mit dem Kombinationspräparat Enovid (5 mg Norethynodrel + 0,075 mg Mestranol) behandelt. Der GTT wurde vor und nach 1-jähriger Behandlung gemacht. Zur Bestimmung des Blutzuckers wurde vorher i.v. Insulin gespritzt (0,1 E/kg KG). Blutzuckerbestimmung nach SOMOGYI und NELSON. Nach 1-jähriger Medikation fand man keine signifikanten Differenzen in der Glukosetoleranz. Alle individuellen Glukosewerte sanken unter die Hälfte des Nüchternglukosewertes.

Zusammenfassung:

Unter Enovid (n=16) o.GTT nach 1-jähriger Therapie. Keine statistisch signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz.

18 stoffwechselgesunde Frauen wurden von DOAR und WYNN (6) mit dem Kombinationspräparat Norinyl (0,05 mg Mestranol + 1,0 mg Norethisteron) behandelt. Der o.GTT und der i.v.GTT wurden vor und während einer 3 - 7 monatigen Behandlung durchgeführt. Es wurden der Blutzucker und das Insulin bestimmt. Beim o.GTT gab es eine Verschlechterung der Glukosetoleranz. Beim i.v.GTT war die GT signifikant gestört. Die mittleren Plasmaglukosespiegel waren erhöht während der Medikation. Beim o.GTT und beim i.v.GTT war der Plasma-Insulinspiegel erheblich erhöht (Tab.V).

Zusammenfassung:

Unter Norinyl (n=18), (3-7-monatige Therapie), Durchführung des o.GTT und des i.v.GTT. Beim o.GTT war GT gestört und beim i.v.GTT signifikant verschlechtert.

246 Frauen wurden von BOSHELL et al. (1a) getestet. 231 Frauen (Durchschnittsalter 52 Jahre) wurde Ovulen verabreicht, ein Kombinationspräparat aus 1,0 mg Äthinodioldiazetat + 0,1 mg Mestranol. 15 Frauen erhielten Ovral (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol). Der o.GTT mit 1,75 g Gl/kg KG wurde bei allen Patientinnen vor der Therapie und in der postmenopausalen Ovulen-Studie in jährlichen Abständen, bei den Patientinnen unter Ovral am Ende des 1., 3. und 6. Zyklus durchgeführt. Glukosebestimmung nach HOFFMAN. Insulinbestimmung nach MORGAN und LAZAROW.

87 Patientinnen hatten 2 GTT's vor Beginn der Behandlung mit Ovulen. 74 Patientinnen davon hatten ein normales Körpergewicht. Ein Jahr nach der Therapie hatten 14 von ihnen einen Grenz- und 12 einen chemischen Diabetes mellitus entwickelt. 26 blieben bei der physiologischen GT. 13 Patientinnen waren adipös, 5 davon hatten anfangs eine normale GT und 4 davon entwickelten einen Grenz- oder chemischen Diabetes mellitus nach 1 Jahr Ovulen. Die Gruppe insgesamt betrachtet zeigte keine signifikanten Differenzen. Unter Ovral zeigten 13 der 15 Patientinnen keine signifikanten Veränderungen in der GT.

Das immunoreaktive Insulin stieg bei 8 Personen der Testgruppe unter Ovral signifikant an.

Zusammenfassung:

Unter Ovulen (n=231) und Ovral (n=15) o.GTT (1,75 g Gl/kg KG), jährlich bzw. im 1., 3. und 6. Zyklus. Bei beiden Gruppen war keine statistisch signifikante Differenz in der Glukosetoleranz festzustellen.

Tabelle V

o.GTT und i.v.GTT von 18 Patientinnen vor und während der Behandlung mit Norinyl

	Mittlere o.GTT Glukose area (units)	Mittlere i.v.GTT Glukose area (units)	Mittlere i.v.GTT K-Werte	Mittlere i.v.GTT Zuwachs- Insulin- area (units)	Mittlere o.GTT Zuwachs- Insulin- area (units)
vor der Therapie	675,9	1566,2	1,85	333,1	294,2
während der Therapie	768,4	1741,2	1,82	405,3	331,7

28 stoffwechselgesunde Frauen wurden von SPELLACY et al. (27) in einer Sequentialtherapie für 15 Tage mit 80 mcg Mestranol und für 5 Tage mit 80 mcg Mestranol + 2,0 mg Chlormadinonazetat behandelt. Der i.v.GTT mit 25 g Glukose wurde vor und nach 1-jähriger Behandlung gemacht. Der BZ wurde nach SOMOGYI und NELSON bestimmt, ebenso Bestimmung des Plasma-Insulin-spiegels. Alle Nüchtern- und 2-Stunden-Glukosewerte waren unter 100 mg/100 ml. Es besteht keine statistisch signifikante Differenz bei den Ergebnissen des Tests. Bei der individuellen Analyse der Nüchtern-Blutzuckerwerte nach der Behandlung waren 16 erhöht und 12 erniedrigt gegenüber dem Kontrollwert mit einer mittleren Differenz von 0,75 mg %. Bei der Analyse der 2-Stunden-Glukosewerte waren 20 höher und 8 niedriger als der Kontrollwert und die mittlere Differenz 3,68 mg %. Bei den Plasma-Insulinwerten gab es keine statistisch signifikanten Differenzen.

Zusammenfassung:

Unter Mestranol und Chlormadinonazetat (Sequentialtherapie, n=28), nach 1-jähriger Medikation i.v.GTT (25 g Gl). Es zeigte sich keine statistisch signifikante Verschlechterung der GT.

31 Frauen (8 davon waren prädiabetisch, Alter zwischen 20 und 39 Jahren) wurden mit Enovid, einem Kombinationspräparat aus 5,0 mg Norethynodrel + 0,075 mg Mestranol behandelt; GOLDMAN et al. (12). Mit 50 ml Glukose wurde der i.v.GTT durchgeführt. Die Abbaurate der Glukose wurde durch K bestimmt (in %/min.); $K = \ln 2/t = 69,315/t$. Der K-Wert der Testgruppe betrug vor der Behandlung 1,88; während der Behandlung 1,46 und drei Monate nach der Behandlung 1,83. Der K-Wert sank bei 26 Patientinnen (83,9 %) der Testpersonen während der Behandlung ab. Nach Absetzen des Medikaments kehrte K zu normalen Werten zurück. Bei den Prädiabetikerinnen war das Absinken von K signifikant. Der K-Wert fiel nach der Therapie bei 8 von 9 Patientinnen ab. Der Mittelwert von K war vor der Behandlung 1,80, am Ende der Behandlung 1,31 und nach der Behandlung 1,77. In der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Veränderungen.

Zusammenfassung:

Unter Enovid (n=31, 8 davon Prädiabetikerinnen) i.v.GTT mit 50 ml Glukose. Es wurde eine statistisch signifikante Verschlechterung der GT gefunden. In 83,9 % der Fälle, das sind 26 Probandinnen, sank der K-Wert von 1,88 auf 1,46 und bei den Prädiabetikerinnen auf K=1,31 signifikant ab.

DOAR und WYNN (7) testeten 313 Frauen. 129 Probandinnen wurden mit kombinierten oralen Kontrazeptiva unbekannter Art therapiert. Von den 313 Frauen waren 108 nicht adipöse Kontrollpersonen, 51 adipöse, 19 nichtadipöse unter Glukokortikoiden, 100 nichtadipöse unter oralen Kontrazeptiva und 29 unter oralen Kontrazeptiva, die adipös waren. Der o.GTT wurde mit einer Belastung von 1 g Gl/kg KG durchgeführt. Glukosebestimmung nach CRAMP.

Der mittlere Nüchtern-Plasmaglukosespiegel war ähnlich bei nicht adipösen und adipösen Kontrollgruppen und bei den Glukokortikoidgruppen und denen unter oralen Kontrazeptiva. Jedoch war beim o.GTT die GT relativ gestört bei der adipösen Kontroll-, der nicht adipösen Glukokortikoidgruppe und der unter Kontrazeptiva. Eine deutliche Verschlechterung der GT war evident bei der Glukokortikoidgruppe mit Adipositas und der unter Kontrazeptiva, obwohl nur letztere signifikant war, wahrscheinlich wegen der kleinen Anzahl von Leuten (6 Probandinnen) in der Glukokortikoidgruppe.

Zusammenfassung:

Unter Ovulationshemmern verschiedener Zusammensetzung (n=129) ergab der o.GTT mit 1 g Gl/kg KG eine signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz.

130 stoffwechselgesunde Frauen wurden von SPELLACY und Mitarb. (28) mit Enovid, einem Kombinationspräparat aus 5,0 mg Norethynodrel + 0,075 mg Mestranol, behandelt. Der i.v.GTT wurde mit 25 g Glukose durchgeführt. Es wurde ein Kontrolltest, dann Serientests nach 1-, 6-, 12-, 24- und 36-monatiger Medikation durchgeführt. 49 Frauen wurden getestet über 24 und 8 über 36 Monate.

24-Monate-Test: alle individuellen Kontroll- Nüchtern- und 2-Stunden-Blutzuckerwerte lagen unter 100 mg %. K war größer als 1,2; d.h. der Kohlenhydratstoffwechsel war bei der Kontrolle normal. Nur der 1-Stundenwert war bei der behandelten Gruppe signifikant erhöht.

Die Analyse im einzelnen zeigte, daß 22 von den Nüchtern- und 26 von den 2-Stundenwerten erhöht waren, während 27 von den Nüchtern- und 23 von den 2-Stundenwerten erniedrigt waren 2 Jahre nach der Medikation. Zwei Frauen hatten Glukosekurven, die während der 2 Jahre abnormal wurden, das waren 4 Prozent.

36-Monate-Studie: die Kontrollwerte waren normal. Zwischen den zwei Testgruppen war keine signifikante Differenz. Die individuellen Ergebnisse zeigen, daß 5 der Nüchtern- und 2 der 2-Stundenwerte erniedrigt waren, während 3 der Nüchtern- und 6 der 2-Stundenwerte erhöht waren nach der Therapie.

Eine Frau hatte vor der Behandlung eine normale GT, die nach 36-monatiger Medikation abnormal wurde.

Das Plasma-Insulin wurde nach GOETZ bestimmt. Der 1-Stunden-Insulinwert ist signifikant erhöht bei der Testgruppe. Im einzelnen war zu beobachten, daß 26 der Nüchtern- und 16 der 2-Stundenwerte erniedrigt und 23 der Nüchtern- und 33 der 2-Stundenwerte erhöht waren zwei Jahre nach der Behandlung. Beim Test über 36 Monate besteht zwischen den zwei Gruppen keine statistisch signifikante Differenz.

Zusammenfassung:

Unter Kurz- und Langzeitmedikation (3 Jahre, mit Enovid, n=130) i.v.GTT mit 25 g Gl nach 1, 6, 12, 24 und 36 Monaten; signifikante Erhöhung des 1-Stunden-Blutzuckerspiegels nach 24-monatiger Tabletteneinnahme (49 Probandinnen). In 4 % der Fälle (2 Probandinnen) verschlechterte sich die GT signifikant nach 2-jähriger, in 12,5 % nach 3-jähriger Behandlung (1 Probandin).

39 stoffwechselgesunde Frauen wurden von SPELLACY und Mitarb. (29) mit Ovulen, einem Kombinationspräparat aus 1,0 mg Äthinodioldiazetat + 0,1 mg Mestranol, behandelt. Der o.GTT mit 100 g Glukose wurde 4 Wochen post partum vor der Pilleneinnahme und am 18. Tag des 6. Behandlungszyklus durchgeführt. Glukose wurde nach SOMOGYI und NELSON, Insulin nach GOETZ bestimmt.

Der Nüchtern-Serumglukosespiegel war vor der Behandlung im Mittel 82,6 mg %, 6 Monate nach der Behandlung 80,6 mg %. Blutglukose- und Plasmainsulinspiegel insgesamt veränderten sich unter dem Ovulationshemmer signifikant.

Zusammenfassung:

Post partum o.GTT (100 g Gl, n=39) während des 6. Zyklus unter Ovulen ergab eine signifikante Verschlechterung der GT.

GOLDMAN und ECKERLING (11) untersuchten 60 Frauen. 34 wurden mit dem Kombinationspräparat Enovid E (2,5 mg Norethynodrel + 0,1 mg Mestranol) behandelt. Gruppe I bildeten 12 Frauen mit einem subklinischen Diabetes mellitus; Gruppe II waren 22 stoffwechselgesunde Frauen und Gruppe III bildeten 26 Kontrollpersonen. Vor und drei Monate nach der Therapie wurde der i.v.GTT durchgeführt. Der mittlere K-Wert für die I. und II. Gruppe war nach 3-monatiger Therapie signifikant erniedrigt. Keine signifikanten Veränderungen zeigten sich bei der Kontrollgruppe. Die Untersuchung zeigt, daß Enovid E eine Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel brachte, die sich manifestierte in einem erhöhten Nüchternblutzucker und einem Absinken der GT bei jungen Frauen mit einem subklinischen Diabetes mellitus.

Zusammenfassung:

Verschlechterung der GT unter Enovid E (3 Monate) bei subklinischem Diabetes mellitus (n=12) sowie bei Stoffwechselgesunden (n=22) nach i.v.GTT im Vergleich zur GT vor der Medikation.

SPELLACY und Mitarb. (30) untersuchten und testeten 32 Frauen. Bei 50 % war ein Diabetes mellitus in der Familienanamnese. Sie erhielten Enovid, ein Kombinationspräparat aus Norethynodrel + Mestranol. Vor und während der Therapie über 6 Zyklen wurde der i.v.GTT durchgeführt. Außerdem wurde eine gleichstarke Kontrollgruppe getestet. 25 g Glukose wurden i.v. verabfolgt. Glukosebestimmung nach SOMOGYI und NELSON. Plasma-insulinbestimmung nach GOETZ. Die durchschnittlichen Mittelwerte der beiden Gruppen wiesen keine signifikanten Differenzen auf. Der Plasmainsulinspiegel zeigte in der behandelten Gruppe signifikant höhere Werte als in der Kontrollgruppe.

Zusammenfassung:

Unter Enovid (n=32) i.v.GTT mit 25 g Glukose während 6 Zyklen. Die Glukosetoleranz war in keinem Fall signifikant verschlechtert.

Tabellarische Zusammenstellung der verabreichten Ovulationshemmer, der Zeitdauer der Medikation in Monaten, der Anzahl der Probandinnen und der Untersuchungsergebnisse.

Z = Zeitdauer der Medikation in Monaten
n = Anzahl der Probandinnen
GT = Glukosetoleranz (K) = Kombinationstherapie
GTT = Glukosetoleranztest (S) = Sequentialtherapie
D.m.= Diabetes mellitus (kl.G.) = kleinste Gestagendosen
FA = Familienanamnese (S.ö.W.) = Substanz mit östrogener Wirkung
BZ = Blutzucker

Ovulationshemmer	Z	n	GT unverändert bei n =	GT beeinflusst bei Stoffwechselgesunden bei den GTTs	GT verschlechtert bei Grenzdabetes u. D.m. in der FA	GT signifikant verschlechtert, BZ-Spiegel im Bereich des manifesten D.m.
Anovlar (K)	1	48	48	Nüchtern-BZ erhöht bei n=48		
Aconcen (K)	3	10	10			
Conovid Conovid E Anovlar Ovulen Ovulen 0,5 (K)	3	105	beim o.GTT bei n=86, beim i.v. GTT (bei 33 Testpers.) n=28	beim o.GTT bei n=19, beim i.v. GTT bei n=5		
Conovid Enovid Ovulen (K), 0,08 mg Mestranol u. 2 mg Chlormadinonazetat (S)	12 - 51	55	beim o.GTT bei n=13, beim CGTT unter Conovid n=12, unter Enovid u. Ovulen n=17, in der (S) n=8	beim o.GTT bei n=42, beim CGTT unter Conovid bei n=11, unter Enovid bei n=3, unter Ovulen n=2, in der (S) n=2		
Conovid E (K)	24	14	13		n=1	
Delpregnin (K)	12	28	27		n=1	

Ovulations- hemmer	Z	n	GT unverän- dert bei n =	GT beeinflusst bei Stoff- wechselge- sunden bei den GTTs	GT verschlech- tert bei Grenzdia- betes u. D.m. in der FA	GT signifi- kant ver- schlechte- tert, BZ- Spiegel im Bereich des manifesten D.m.
Enovid (K)	1	5	beim o.GTT n=1, beim i.v. GTT n=4		beim o.GTT n=2	beim o.GTT n=2
Enovid (K)	1	25		25		
Enovid (K)	1	65				65
Enovid (K)	6 - 18	40	nach 18- monatiger Medika- tion n=10			nach 6 Mo- naten n=40
Enovid (K)	12	16	16			
Enovid (K)		31	5	18	8	
Enovid (K)	1 - 36	130	nach 1, 6 u. 12 Monaten bei n=130	beim i.v. GTT nach 60 min. nach 24- monatiger Medika- tion n=49		nach 24 Mo- naten n=2, nach 36 Mo- naten n=1
Enovid (K)	6	32	32			
Enovid E (K)	1	20	20			
Enovid E (K)	12	21	21			
Enovid E (K)	3	34		22	12	
Eugynon (K)	2	18	beim o.GTT bei n=6, beim i.v. GTT n=10	beim o.GTT bei n=12, beim i.v. GTT n=8		

Ovulations- hemmer	Z	n	GT unverän- dert bei n =	GT beeinflusst bei Stoff- wechselge- sunden bei den GTTs	GT verschlech- tert bei Grenzdia- betes u. D.m. in der FA	GT signifi- kant ver- schlech- tert, BZ- Spiegel im Bereich des manifesten D.m.
Lyndiol 2,5 (K)	3	8	8			
Metrulen (K)	1	15	9	2-Std. BZ erhöht bei n=2	2-Std. BZ erhöht bei n=4	
Norinyl (K)	3 - 7	18		beim o.GTT bei n=18 und beim i.v.GTT n=18		
Ovral (K)	6	15	15			
Ovulen (K)	12	231	231			
Ovulen Metrulen (K)	3 - 84	61	37	20		n=4
Ovulen (K)	1	12		12		
Ovulen (K)	3	11	11			
Ovulen (K)	6	39		39		
0,1 mg Äthinyl- östradiol u. 25 mg Dimethi- sterone (S)	3	12	12			
Äthinyl- östradiol u. Mege- strol- azetat (S)	1	6	bei Kombi- nation von Östrogen und Gestagen bei n=6			in der Östrogen- phase bei n=6

Ovulations- hemmer	Z	n	GT unverän- dert bei n =	GT beeinflusst bei Stoff- wechselge- sunden bei den GTTs	GT verschlech- tert bei Grenzdia- betes u. D.m. in der FA	GT signifi- kant ver- schlech- tert, BZ- Spiegel im Bereich des manifesten D.m.
Mestranol u. Chlor- madinon (S)		61	34	n=27		
Mestranol + Äthynodiol- diazetat; Mestranol + Chlormadi- non (K)	1	27	19	n=5	n=3	
Mestranol + Norethi- steron (K) (=Norinyl)		42	10	n=32		
0,08 mg Mestranol u. 2,0 mg Chlormadi- nonazetat (S)	12	28	28			
Mestranol + Norethin- dron (K)	9			Überfüh- rung in einen la- tenten D.m.		
Mestranol u. Äthinyl- östradiol (S), Norethiste- ronazetat+ Mestranol, Norethi- steron + Äthinyl- östradiol (K)		161	unter Me- stranol n=76, bei den anderen Präpara- ten n=161	unter Me- stranol n=85		
5 mg Nor- ethynodrel + 0,075 mg Mestranol (K) (=Conovid)	24	59	14	bei n=6 erhöhter Nüchtern- bei n=12 erhöhter 1-Std.BZ, bei n=27 erhöhter 2-Std.BZ		

Ovulations- hemmer	Z	n	GT unverän- dert bei n =	GT beeinflusst bei Stoff- wechselge- sunden bei den GTTs	GT verschlech- tert bei Grenzdia- betes u. D.m. in der FA	GT signifi- kant ver- schlech- tert, BZ- Spiegel im Bereich des manifesten D.m.
0,5 mg Chlormadi- nonazetat (kl.G.)	3	20	20			
Diäthyl- stilb- östrol 3 mg/die (S.ö.W.)	1	4				2-Std.-BZ- spiegel erhöht bei n=4
Diäthyl- stilb- östrol 5 mg/die (S.ö.W.)	1	5	beim o.GTT n=2, beim i.v. GTT n=4	beim i.v. GTT n=1	beim o.GTT n=1	beim o.GTT n=2
unbekann- te Ovula- tions- hemmer verschie- dener Zu- sammen- setzung (K)		129		129		

DISKUSSION

=====

Die Zusammenstellung der bei dieser Arbeit verwendeten Publikationen ergab, daß bei 1661 Frauen die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Ovulationshemmer geprüft wurde. Dabei wurden die verschiedenen Provokationstests (wie der orale Glukosetoleranztest (=o.GTT), der intravenöse Glukosetoleranztest (=i.v.GTT) und der Cortison-Glukosetoleranztest (=CGTT) zum Teil vor, während und nach der Einnahme eines Ovulationshemmers durchgeführt.

In der Mehrzahl kamen die Kombinationspräparate zur Anwendung. Eine bestimmte Anzahl Probandinnen nahm auch Präparate zur Sequentialmethode. Ebenso unterzogen sich diesen Tests auch Frauen, bei denen kleinste Gestagendosen zur Kontrazeption geprüft wurden.

Aufgrund der Tatsache, daß es sich bei der Zuckerkrankheit um ein Erbleiden handelt, muß man annehmen, daß der prädiabetische Zustand durch die mit der Schwangerschaft verbundenen diabetogenen Einflüsse zu einem latenten oder manifesten Diabetes mellitus werden kann (MEHNERT und Mitarb. 1966). Angesichts der Auffassung, daß die Behandlung mit oralen Kontrazeptiva einen "schwangerschaftsähnlichen" Zustand verursacht, stellt sich die Frage, ob die Anwendung der Östrogene und gegebenenfalls auch der Gestagene in ähnlicher Weise wie eine Schwangerschaft den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen kann (HALLER 1971).

Als Erklärung für diese potentiell diabetogene Wirkung der oralen Kontrazeptiva wurden folgende Überlegungen angestellt.

1. Die Plasmaproteinbindung des Insulins wird - ähnlich wie beim Thyroxin - durch die Anwendung der Hormonkombinationen, besonders der Östrogene, erhöht, wobei der prozentuale Anteil von biologisch aktivem, zirkulierendem Insulin reduziert wird. Dazu passen die von SPELLACY (1967) gefundenen, erhöhten Plasmainsulinwerte.

2. Durch die Östrogene könnte es zu einer ACTH-Stimulierung kommen und somit indirekt eine Vermehrung der Produktion von adrenalen diabetogenen Steroiden eintreten, eine Wirkung,

die jedoch durch das erhöhte Insulinbindungsvermögen der Plasmaproteine ausgeglichen sein könnte. Diese Annahme ist auch nach neueren Befunden von PETERSON und Mitarb. (1964) unwahrscheinlicher geworden, da bei den Frauen mit diabetischer, oraler Glukosetoleranzkurve die 17-ketogenen Steroide und 17-Ketosteroide normal waren. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung wesentlich, daß auch dann, wenn orale Glukosetoleranzkurven pathologisch verändert waren, die vergleichsweise durchgeführten intravenösen Glukosetoleranzteste vor und nach der Behandlung mit Diäthylstilböstrol bzw. Norethynodrel + Mestranol normal blieben (BUCHLER und WARREN 1966).

Es wurde daher angenommen, daß die diabetischen oralen Kurven infolge einer verzögerten gastrointestinalen Glukoseabsorption zustande gekommen sind, obgleich diese Annahme durch eindeutige Daten noch nicht bewiesen werden konnte. BOTTERMANN und Mitarb. (1967) behandelten 18 freiwillige Versuchspersonen in zyklischer Weise über mehrere Zyklen hin. Bei der vor, während und nach der Behandlung durchgeführten intravenösen Glukosebelastung wurden keine signifikanten Differenzen des Glukoseassimilationskoeffizienten K_G beobachtet. Der Seruminsulinspiegel stieg nach Glukosegabe in üblicher Weise steil an, um dann wieder abzufallen und zeigte gleichfalls keine signifikanten Differenzen vor und während der Behandlung.

Ebenso konnten DITTMAR und WAIDL (1969) bei 20 lebergesunden Frauen, die über 3 Zyklen mit 0,5 mg Chlormadinonazetat behandelt wurden, keine Störung der Glukoseassimilation feststellen. Auch der Seruminsulinspiegel zeigte einen normalen Verlauf.

Auch FRERICHS und Mitarb. (1966) fanden keine Abnahme des K_G -Wertes unter der Behandlung mit einem Ovulationshemmer. Diese Arbeitsgruppe fand lediglich ein Aufheben der im Verlaufe des normalen Menstruationszyklus nachweisbaren Schwankungen der Glukoseassimilation sowie einen geringen Anstieg der Nüchternglukosewerte. Auch bei längerer Einnahme eines oralen Kontrazeptivums konnte mit Hilfe des intravenösen Glukosetoleranztestes keine diabetogene Wirkung festgestellt werden.

BUCHLER und WARREN (1966) führten sowohl eine orale als auch eine i.v. Glukosebelastung vor und nach 30-tägiger Medikation mit Diäthylstilböstrol bzw. Norethynodrel + Mestranol durch. Dabei fiel stets eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz bei oraler Glukosebelastung auf, während sich die K_G -Werte nach i.v. Glukosebelastung nicht signifikant änderten. Dieses unterschiedliche Verhalten führten die Autoren auf veränderte Resorptionsverhältnisse, bedingt durch die Ovulationshemmer, zurück.

SPELLACY und Mitarb. (1966, 1970) untersuchten 25 Frauen vor sowie am 19. Tag während der Einnahme eines Ovulationshemmers. Sie fanden unter der Medikation bei i.v. Glukosebelastung im Mittel einen gering verzögerten Abfall des Blutzuckers und gleichzeitig einen etwas höheren Anstieg der Seruminsulinwerte.

In einer weiteren Untersuchung fanden sie bei 16 Frauen nach 1-jähriger Therapie beim oralen Glukosetoleranztest keine statistisch signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz. In einer Sequentialtherapie wurden von ihnen 28 Frauen behandelt. Der nach 1-jähriger Medikation durchgeführte i.v. GTT zeigte keine Verschlechterung der GT. Auch die Plasmainsulinwerte waren im Bereich der Norm.

Desweiteren fanden sie bei 130 Testpersonen unter Enovid keine Störung der GT beim i.v.GTT nach 1-jähriger Medikation. Der 1-Stunden-Blutzuckerspiegel war signifikant erhöht nach 24-monatiger Medikation bei 49 Probandinnen. 4 % der Probandinnen kamen nach 2-jähriger und 12,5 % nach 3-jähriger Behandlung zu diabetischen Glukosetoleranzkurven.

39 Frauen wurden 4 Wochen post partum und am 18. Tag des 6. Behandlungszyklus getestet. Dabei wurde der o.GTT durchgeführt. Es ergab sich eine signifikante Verschlechterung der GT. Schließlich testeten sie 32 Frauen, welche sich mindestens 6 Wochen post partum befanden. Bei 50 % der Probandinnen fand sich ein Diabetes mellitus in der Familienanamnese. Der i.v.GTT ergab keine signifikanten Differenzen der durchschnittlichen Blutzuckermittelwerte. Die Plasma-Insulinspiegel waren signifikant erhöht.

PETERSON und Mitarb. (1966) fanden bei einem Teil ihrer

Patientinnen unter Ovulationshemmern erst eine gestörte Glukosetoleranz mit verlangsamtem Blutzuckerabfall, nach fortgesetzter Medikation später wieder eine normale Glukosetoleranz. Unter der Medikation von 3 Monaten bis 7 Jahren war bei 39 % ihrer Testpersonen die GT gestört, wovon 18 % einen manifesten Diabetes mellitus entwickelten.

GERSHBERG und Mitarb. (1964) stellten während der Gabe von Ovulationshemmern über 2 Jahre und länger eine Verschlechterung der oralen Glukosetoleranz fest. Der Anteil erhöhter Werte war höher bei Frauen, in deren Familien ein Diabetes mellitus vorkommt.

V.A. DRILL (1965) dagegen fand bei den von ihm getesteten 14 Frauen nach 2-jähriger Medikation von Conovid E keine Verschlechterung der Glukosetoleranz.

WYNN und DOAR (1966) fanden nicht nur bei oralen, sondern auch bei i.v. Glukosebelastungen Störungen der Kohlenhydrattoleranz, wobei sie ein Kollektiv behandelter (105 Prob.) mit einem Kollektiv unbehandelter Frauen (78 Kontrollpersonen) verglichen. Ihrer Meinung nach ist die Wirkung von Ovulationshemmern ähnlich der, die man beim Steroid-Diabetes und während der Schwangerschaft findet.

DI PAOLA et al. (1967) testeten 161 Frauen in einer Sequential- und einer Kombinationstherapie. Während sich die GT unter Präparaten mit Mestranol verschlechterte (bei 53 % der Probandinnen), war sie bei den anderen Präparaten ohne Mestranol im Bereich der Norm.

HALLING und Mitarb. (1967) fanden bei einer ansehnlichen Anzahl ihrer Patientinnen während der Langzeittherapie eine gestörte Kohlenhydrattoleranz, die jedoch wieder physiologisch wurde, wenn das Medikament abgesetzt wurde. Bei 40 % der Probandinnen war die GT nach 120 Minuten verschlechtert.

Beim i.v.GTT konnten PYÖRÄLÄ und Mitarb. (1967) in einer Sequentialtherapie eine deutliche Verschlechterung der GT in der Östrogenphase feststellen. Bei der Kombination von Östrogen und Gestagen in der 2. Phase lag der K-Wert im Bereich der Norm. Auch PUCHULU et al. (1967) fanden während einer Sequentialtherapie beim o.GTT und beim CGTT ein Ansteigen abnormaler Werte in der Glukosetoleranz auf 45 %.

POSNER und Mitarb. (1967) behandelten 65 Frauen mit Enovid und 12 mit Ovulen. In der Enovidgruppe fand sich eine signifikante Störung der GT, die in der Ovulengruppe ähnlich, aber nicht signifikant war. Durch den i.v.GTT wurde somit ein diabetogener Effekt zu Beginn der Behandlung nachgewiesen, wofür nach Ansicht der Autoren die Östrogene die Ursache sind. Desweiteren untersuchten sie 40 Frauen, die unter Langzeittherapie mit Enovid standen. Nach 6-monatiger Medikation konnte bei den behandelten Frauen ein signifikanter Abfall der Glukosetoleranz festgestellt werden, in der Kontrollgruppe dagegen nicht. Bei 10 Frauen wurde die Beobachtungszeit auf 18 Monate verlängert und 5 Tests durchgeführt, bei denen sich eine Tendenz zur Normalisierung der GT zeigte. PI-SUNYER und OSTER (1968) führten unter Enovid E bei 20 Frauen den o.GTT vor und während des 1. Behandlungszyklus durch. Dabei fanden sie keine Störung der GT und der Insulinsekretion.

Bei dem von JAVIER und Mitarb. (1968) durchgeführten o.GTT war die Glukosetoleranz in der Mehrzahl der Fälle gestört. Beim Cortison-Glukosetoleranztest war die GT in 85 % der Fälle verschlechtert. STARUP et al. (1968) konnten zeigen, daß während einer 12-monatigen Medikation von Delpregnin beim i.v.GTT die Glukosetoleranz sich nicht signifikant veränderte.

Eugynon wurde von HILLMER und Mitarb. (1961) bei 18 Frauen getestet. Dabei ergab der o.GTT und der i.v.GTT im 2. Zyklus der Medikation eine Verschlechterung der GT in 67 % bzw. 44 % der Fälle. TAYLOR und KASS (1968) fanden bei ihren Untersuchungen keine signifikanten Störungen der GT.

In einer Sequential- und einer Kombinationstherapie führten YEN und VELA (1968) während des 3. Behandlungszyklus den o.GTT und den i.v.GTT durch. Die Glukosetoleranz blieb bei beiden Tests im physiologischen Bereich.

Nach 9-monatiger Medikation von Mestranol + Norethindron fanden KALKHOFF und Mitarb. (1969) beim o.GTT und dem 2 Wochen später durchgeführten Steroidprovokationstest eine Störung der GT, woraus er schließt, daß durch Ovulationshemmer gesunde Frauen in den Zustand eines latenten Diabetes mellitus übergeführt werden können.

Auch BECK (1969) konnte teilweise eine Verschlechterung der Glukosetoleranz feststellen, die jedoch nicht pathologisch war. Drei Gestationsdiabetikerinnen allerdings entwickelten während der Tabletteneinnahme einen manifesten Diabetes mellitus.

CLINCH und Mitarb. (1969) fanden, daß beim 2. i.v.GTT die mittleren Blutzuckerwerte bei 76 % der Probandinnen erhöht waren. Bei sehr kleiner Dosierung war eine signifikante Verbesserung, bei hoher Dosierung eine mäßige Verschlechterung der Glukosetoleranz zu bemerken.

DOAR und WYNN (1969) führten nach 3-7-monatiger Therapie mit Norinyl bei 18 Patientinnen eine orale und eine intravenöse Glukosebelastung durch. Beim o.GTT war die Glukosetoleranz gestört und beim i.v.GTT zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der GT.

In einer weiteren Untersuchungsreihe (1970) behandelten sie 129 Probandinnen mit Ovulationshemmern verschiedener Zusammensetzung. Beim o.GTT stellten sie eine signifikante Verschlechterung der GT fest.

BOSHELL und Mitarb. (1968) testeten 246 Frauen mit Ovulen und Ovrall. Der im 1., 3. und 6. Behandlungszyklus bzw. bei der Ovulengruppe jährlich durchgeführte o.GTT zeigte keine Verschlechterung der Glukosetoleranz.

GOLDMAN und Mitarb. (1969) fanden bei der von ihnen getesteten Personenzahl beim i.v.GTT eine statistisch signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz. Bei den 8 Personen mit einem Prädiabetes sank der K-Wert signifikant ab.

In einer weiteren Studie untersuchten sie 60 Frauen (1970). Sowohl bei den Probandinnen mit einem subklinischen Diabetes mellitus als auch bei den stoffwechselgesunden Frauen ergab der i.v.GTT nach 3-monatiger Medikation eine Verschlechterung der Glukosetoleranz.

Inwieweit die einzelnen ovulationshemmenden Präparate, die ja hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Dosierung recht verschieden sind, Unterschiede in der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels aufweisen, soll der Vergleich der einzelnen Untersuchungsergebnisse zeigen.

So wurden unter Anovlar (FRERICHS und Mitarb. 1966) erhöhte Nüchternblutzuckerwerte bei allen Testpersonen gefunden, jedoch zeigte sich keine Verschlechterung in Richtung auf einen latenten Diabetes mellitus. Unter Diäthylstilböstrol kamen 6 Probandinnen beim o.GTT zum manifesten Diabetes mellitus und 2 Probandinnen in den Grenzbereich, während es beim i.v.GTT keine Verschlechterung der Glukosetoleranz gab.

Am häufigsten wurde Enovid verabreicht. Während bei zwei Testreihen, die von SPELLACY und Mitarb. (1967, 1969) untersucht wurden, die GT unbeeinflusst blieb, kamen bei zwei weiteren Studien von SPELLACY et al. (1966, 1969) unter Enovid 74 Probandinnen zu einer Verschlechterung der GT und 2 Probandinnen nach 24-monatiger und 1 Patientin nach 36-monatiger Medikation zum Diabetes mellitus.

Bei BUCHLER und Mitarb. (1966) kamen 2 Probandinnen beim o.GTT zum Diabetes mellitus, und bei weiteren 2 Frauen zeigte sich eine Verschlechterung der Glukosetoleranz.

POSNER et al. (1967) fanden bei allen 65 Testpersonen eine signifikante Verschlechterung der GT in Richtung auf einen manifesten Diabetes mellitus; in einer anderen Versuchsreihe waren 40 Probandinnen nach 6-monatiger Medikation im Bereich des manifesten Diabetes mellitus, von denen 10 Frauen nach 18-monatiger Medikation wieder zur physiologischen Glukosetoleranz zurückkehrten.

GOLDMAN et al. (1969) fanden unter Enovid bei 26 Probandinnen eine Beeinflussung der GT, die jedoch nicht pathologisch war. Enovid E, von PI-SUNYER und Mitarb. (1968), TAYLOR und KASS (1968) und GOLDMAN (1970) getestet, zeigt bei 22 Testpersonen von GOLDMAN ein signifikantes Absinken der K-Werte und eine Verschlechterung der GT bei 12 Probandinnen mit einem subklinischen Diabetes mellitus.

Beim o.GTT unter Eugynon (HILLMER et al., 1961) gab es eine Verschlechterung der GT bei 12 Probandinnen, die teils pathologisch war und teils im Bereich eines Grenzdabetes lag. Beim i.v.GTT gab es eine Beeinflussung in 8 Fällen, die jedoch nicht von signifikanter Bedeutung war.

Unter Ovulen und Metrulen fanden PETERSON und Mitarb. (1966) eine Verschlechterung der GT bei 20 Probandinnen und eine Überführung in den manifesten Diabetes mellitus bei 4 Frauen.

Bei den von GERSHBERG und Mitarb. (1964) untersuchten Frauen zeigten 6 einen erhöhten Nüchtern-, 12 Frauen einen erhöhten 1-Stunden- und 27 Frauen einen erhöhten 2-Stunden-Blutzuckerwert, der jedoch nicht pathologisch war.

HALLING und Mitarb. (1967) sahen unter der Medikation von Mestruen eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels bei 6 Probandinnen; bei Einnahme von Mestranol allein konnten sie eine Besserung der GT feststellen. Für die abnormale GT in einigen Fällen machten sie das Progestin verantwortlich im Gegensatz zu DI PAOLA und Mitarb. (1967) und PYÖRÄLÄ und Mitarb. (1967), wo sich bei ersterem unter Mestranol bei 85 Probandinnen die GT verschlechterte, während sie bei Einnahme von Präparaten ohne Mestranol unverändert blieb, und wo, wie PYÖRÄLÄ berichtet, in der Östrogenphase 6 Patientinnen einen Diabetes mellitus entwickelten.

CLINCH und Mitarb. (1969) konnten unter Norinyl (einem Kombinationspräparat aus Mestranol + Norethisteron) in 32 Fällen eine Verschlechterung der Glukosetoleranz feststellen. Ein sehr klein dosiertes Kontrazeptivum verbesserte die GT, während größere Dosen eine Verschlechterung der GT verursachten. Diese Ergebnisse bestätigen die von PI-SUNYER und OSTER (1968) gefundenen, daß der Effekt oraler Kontrazeptiva auf die GT dosisabhängig ist. Zum gleichen Ergebnis kamen DOAR und WYNN (1969) bei ihren 18 Probandinnen unter Norinyl. Während YEN und VELA (1968) und BOSHELL und Mitarb. (1968) unter Ovulen keine Beeinflussung der GT beobachten konnten, stellten SPELLACY und Mitarb. (1970) bei 39 Probandinnen eine Verschlechterung der Glukosetoleranz fest.

Unter Aconcen und Lyndiol 2,5, getestet von BOTTERMANN und Mitarb. (1967) und unter Ovral, ebenso unter 0,5 mg Chlormadinonazetat, geprüft von DITTMAR und WAIDL (1969), gab es keine Verschlechterung der Glukosetoleranz.

Bei der Sequentialmethode gab es unter Äthinylöstradiol und Dimethisterone (YEN und VELA, 1968) und unter Mestranol und Chlormadinonazetat (SPELLACY und Mitarb., 1969) keine Beeinflussung der Glukosetoleranz.

Es zeigt sich also, daß Ovulationshemmer durchaus imstande sind, den Kohlenhydratstoffwechsel zu beeinflussen.

ZUSAMMENFASSUNG

=====

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Aufschlüsselung der 31 wichtigsten Arbeiten einschließlich der Monographien, die in den letzten zehn Jahren veröffentlicht wurden. Dabei sollte die Frage geklärt werden, inwieweit die Verabreichung der einzelnen Ovulationshemmer den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflußt.

Die Gesamtzahl der in den einzelnen Publikationen untersuchten stoffwechselgesunden Frauen betrug 1661.

Es kamen 14 verschiedene Präparate der Kombinations- und der Sequentialtherapie einschließlich die Gabe von kleinsten Gestagendosen zur Verabreichung.

Die Prüfung der Kohlenhydrattoleranz erfolgte durch die orale, die intravenöse und durch die Cortison-Glukosebelastung. Die Tests wurden dabei vor, während und nach der Behandlung durchgeführt. Bei Aufschlüsselung des Patientengutes zeigte es sich, daß bei 1214 Probandinnen, das sind 73,0 %, die Glukosetoleranz unverändert blieb.

Bei einer bestimmten Anzahl von Patientinnen, die eine normale Glukosetoleranz beim intravenösen Glukosetoleranztest hatten, fanden sich Störungen in der Glukosetoleranz, wenn bei ihnen der orale Glukosetoleranztest durchgeführt wurde.

So erfolgte bei 699 Patientinnen (44,0 %) eine geringe Veränderung der Glukosetoleranz; pathologische Werte wurden jedoch nicht erreicht.

Bei 126 Patientinnen, das sind 7,5 %, wurde eine eindeutige Verschlechterung ihrer Kohlenhydrattoleranz im Sinne eines Diabetes mellitus festgestellt. Inwieweit jedoch diese veränderten Glukosetoleranzwerte auch nach dem Absetzen der Hormon-Medikation noch vorhanden waren, konnte in der Mehrzahl der Arbeiten nicht festgestellt werden. Auch wenn man berücksichtigt, daß verschiedene Hormonpräparate und Provokationstests zur Anwendung kamen, erscheint doch eine nicht geringe Zahl von Probandinnen mit einer erheblichen Störung ihrer Kohlenhydrattoleranz.

Überträgt man die in den Arbeiten gefundenen Untersuchungsergebnisse in die klinische Praxis, so erscheint die Kontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels bei der Einnahme eines Ovulationshemmers unbedingt erforderlich. Dieses gilt besonders auch dann, wenn bei einer Diabetikerin eine Kontrazeption mit Hormonen durchgeführt wird.

Verschiedene Fragen müssen noch eindeutiger geklärt werden:

1. Sind orale Kontrazeptiva in der Lage, bei gesunden Frauen einen permanenten Diabetes mellitus zu induzieren?
2. Kann bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition durch eine Langzeitbehandlung ein latenter Diabetes mellitus eher manifest werden als ohne eine solche Behandlung?
3. Sind pathologische Befunde einer Glukosetoleranz oder Insulinaktivität, die unter der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva gefunden werden, bei Frauen mit und ohne prädisponierende familiäre Belastung nur temporärer Natur, oder können sie in einen permanenten Diabetes mellitus übergehen?

Eine WHO-Expertengruppe kam zu dem Schluß, daß das Risiko der Beschleunigung des Auftretens eines Diabetes mellitus durch die Behandlung mit oralen Kontrazeptiva wahrscheinlich geringer ist als durch das Eintreten einer erneuten Gravidität.

LITERATURVERZEICHNIS
=====

- 1 Bickenbach, W., E. Paulikovics:
Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei
der Frau.
Zbl. Gynäk. 68 (1944), 153
- 1a Boshell, B. R., R. F. Roddam, G. L. Mc Adams, O. J. Fox:
The effects of oral contraceptives on glucose tolerance.
J. Reprod. Fert., Suppl. 5 (1968), 77
- 2 Bottermann, P., P. Dieterle, W. Hochheuser, K. Horn,
K. Kopetz, K. Schleyen, K. Schwarz, P. C. Scriba:
Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen von Ovulations-
hemmern. Einfluß auf Glukosetoleranz, unveresterte
Fettsäuren, Insulin- und Cortisolspiegel sowie auf
proteingebundenes Jod und Trijodthyronin im Serum.
Münch. med. Wschr. 109 (1967), 685
- 3 Buchler, D., J. C. Warren:
Effects of estrogen on glucose tolerance.
Am. J. Obst. and Gynec. 95 (1966), 479
- 4 Clinch, J., A. C. Turnbull, T. Khosla:
Effect of oral contraceptives on glucose tolerance.
Lancet (1969/I), 857
- 5 Dittmar, F. W., E. Waidl:
Die Wirkung von kleinsten Gestagen-Dosen auf den
Kohlenhydratstoffwechsel.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969), 1026
- 6 Doar, J. W. H., V. Wynn:
Oral contraceptives and glucose tolerance.
Lancet (1969/I), 1156
- 7 Doar, J. W. H., V. Wynn:
Effects of obesity, glucocorticoid and oral contraceptive
therapy on plasma glucose and blood pyruvate levels.
Brit. med. Journ. (1970), 149
- 8 Fikentscher, R.:
Ärztliche Probleme der medikamentösen Geburtenregelung.
Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer 1967
Bd. 10
- 9 Frerichs, H., S. Grote, E. Severidt, W. Creutzfeldt:
Änderungen der Glukoseassimilation im Verlauf des
Menstruationszyklus und während der Behandlung mit
einem Ovulationshemmer (Äthinylnortestosteronazetat,
Anovlar).
Vortrag auf dem 12. Symposium der Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie und 2. Tagung der Deutschen Diabetes
Gesellschaft, Wiesbaden. Springer, Berlin 1966

- 10 Gershberg, J., Z. Javier, M. Hulse:
Glucose tolerance in women receiving an ovulatory
suppressant.
Diabetes 13 (1964), 378
- 11 Goldman, J. A., B. Eckerling:
Blood glucose levels and glucose tolerance in
women with subclinical diabetes receiving an oral
contraceptive.
Amer. J. Obstet. and Gynec. (1970), 325
- 12 Goldman, J. A., B. Eckerling, J. Ovadia:
The effect of pseudopregnancy by ovulatory
suppressants on the glucose tolerance in women.
Fert. and Steril. 20 (1969), 393
- 13 Haller, J.:
Ovulationshemmung durch Hormone.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 14 Halling, G. R., E. L. Michals, C. A. Paulsen:
Glucose intolerance during Ethynodiol Diacetate-
Mestranol therapy.
Metabolism 16 (1967), 465
- 15 Hillmer, T., H. Frerichs, J. Haller, W. Creutzfeldt:
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselveränderungen
während der Behandlung mit einem Ovulationshemmer
(Eugynon).
3. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft,
Göttingen, Juni 1961
- 16 Javier, Z., H. Gershberg, M. Hulse:
Ovulatory suppressants, estrogens and carbohydrate
metabolism.
Metabolism 17 (1968), 443
- 17 Kalkhoff, K.:
Die diabetogene Wirkung oraler Kontrazeptiva umstritten.
Med. Trib. 7 (1969), 16
- 18 Di Paola, G., F. Puchulu, M. Robin, R. Nicholson,
M. Martin:
Effects of oral contraceptives.
Lancet (1967/I), 1163
- 19 Peterson, W. F., M. W. Steel, R. V. Coyne:
Analysis of the effect of ovulatory suppressants
on glucose tolerance.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 95 (1966), 484
- 20 Pi-Sunyer, F. X., S. Oster:
Effect of an ovulatory suppressant on glucose
tolerance and insulin secretion.
Obstet. and Gynec. 31 (1968), 482

- 21 Posner, N. A., F. A. Silverstone, W. Pomerance,
D. Baumgold:
Oral contraceptives and intravenous glucose tolerance.
Obstet. and Gynec. 29 (1967), 79
- 22 Pschyrembel, W.:
Praktische Gynäkologie.
Walter De Gruyter u. Co., Berlin 1968
- 23 Puchulu, F., Di Paola, G., M.L. Martin, M. Robin,
R. Nicholson, S. Groppa:
Sequential oral contraceptive treatment and intra-
venous glucose tolerance.
Lancet (1967/II), 776
- 24 Pyörälä, K., T. Pyörälä, V. Lampinen:
Sequential oral contraceptive treatment and intra-
venous glucose tolerance.
Lancet (1967/II), 776
- 25 Spellacy, W. N., K. L. Carlson:
Plasma insulin and blood glucose levels in patients
taking oral contraceptives.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 95 (1966), 474
- 26 Spellacy, W. N., W. C. Buhi, R. P. Bendel:
Growth hormone and glucose levels after one year
of combination-type oral contraceptive treatment.
Internat. J. of Fert. 1 (1969), 51
- 27 Spellacy, W. N., W. C. Buhi, R. P. Bendel:
Insulin and glucose studies after one year of treat-
ment with a sequential-type oral contraceptive.
Obstet. and Gynec. 33 (1969), 800
- 28 Spellacy, W. N., R. P. Bendel, W. C. Buhi, S. A. Birk:
Insulin and glucose determinations after two and
three years of use of a combination-type oral contra-
ceptive.
Fert. and Steril. 20 (1969), 892
- 29 Spellacy, W. N., W. C. Buhi, M. A. Staba, S. A. Birk:
Serum fucose levels during pregnancy and while
taking oral contraceptives.
Obstet. and Gynec. 35 (1970), 39
- 30 Spellacy, W. N., K. L. Carlson, S. A. Birk:
Carbohydrate metabolic studies after six cycles of
combined type oral contraceptive tablets. Measurement
of plasma insulin and blood glucose levels.
Diabetes 16 (1967), 590
- 31 Starup, J., J. Date, T. Deckert:
Serum insulin and intravenous glucose tolerance in
oral contraception.
Acta Endocrin. 58 (1968), 537

- 32 Taylor, B., M. B. Kass:
Effect of oral contraceptives on glucose metabolism.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 102 (1968), 1035
- 32a Waidl, E., H. Fikentscher, W. Brückner:
Die interzellulären Strukturen des Endometriums bei
der oralen Kontrazeption.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1968), 159
- 33 Wynn, V., J. W. H. Doar:
Some effects of oral contraceptives on carbohydrate
metabolism.
Lancet (1966/II), 715
- 34 Yen, S. S. C., P. Vela:
Effects of contraceptive steroids on carbohydrate
metabolism.
J. Clin. Endocrin., Metabolism 28 (1968), 1564
- 35 Zander, J., K. Holzmann:
Der menstruelle Zyklus. Störungen des menstruellen
Zyklus und ihre Behandlung.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. I, Georg-Thieme-
Verlag, Stuttgart 1969

Herrn Professor Dr. R. FIKENTSCHER,
Direktor der II. Frauenklinik der
Universität München, bin ich für
die Überlassung des Themas zu Dank
verpflichtet. Herrn Privatdozent
Dr. F. W. DITTMAR danke ich für
sein Entgegenkommen und seine Hilfe,
Herrn Privatdozent Dr. W. PENNING
für die Übernahme der Betreuung
nach dem Ausscheiden von Herrn
Privatdozent Dr. F. W. DITTMAR.

LEBENS LAUF

Am 11. Februar 1941 wurde ich, Hans Nappert, als Sohn des Polizeibeamten Johann Nappert und seiner Ehefrau Emmi, geb. Asbach, in Altkinsberg bei Eger geboren. Mein Vater ist am 23. Februar 1944 in Rußland gefallen. Nach der Vertreibung aus dem Sudetenland im April 1946 kamen wir nach Frasdorf in Oberbayern, wo ich acht Jahre lang die Volksschule besuchte. Aus wirtschaftlichen Gründen kam ich erst verspätet im September 1956 nach bestandener Aufnahmeprüfung in die 2. Klasse des Humanistischen Gymnasiums in Rosenheim, wo ich im Juli 1964 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Im November 1964 immatrikulierte ich mich an der Universität in München. Nach anfänglichen Studien in der Philosophischen Fakultät entschloß ich mich zum Studium der Medizin und schloß das vorklinische Studium nach dem 5. Semester im Sommer 1969 mit dem Vorärztlichen Examen ab. Meine Famulatur legte ich in der Privatklinik Dr. Golling in Rosenheim ab. Am 11. September 1972 begann ich mit dem Staatsexamen, das ich am 18. Dezember 1972 mit Erfolg beendete.

